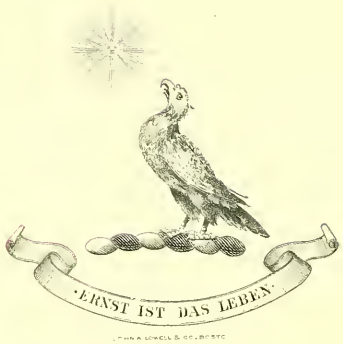
11. L. 1894. 1
A



ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

DER

EPIDEMISCHEN DIPHTHERIE.

VON

Dr. THEODOR ESCHERICH,

O. Ö. PROFESSOR DER KINDERHEILKUNDE UND VORSTAND DER K. K. PÄDIATRISCHEN KLINIK IM ANNA-KINDERSPITALE IN GRAZ.

I.

DER DIPHTHERIEBACILLUS.

MIT 2 TAFELN UND 6 HOLZSCHNITTEN.

WIEN, 1894.

ALFRED HÖLDER,

K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER

ROTHENTHURMSTRASSE 15.

LIBRARY OF THE
Gift of
Mrs. Ernst
2 April
1963
N. L. 1894.1

Alle Rechte, insbesondere auch das der Übersetzung, vorbehalten.

Druck von Rudolf M. Rohrer in Brünn.

SEINEM HOCHVEREHRTEN LEHRER

HERRN

GEHEIMRATH PROFESSOR C. GERHARDT

VORSTAND DER II. MED. KLINIK IN BERLIN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET.

Digitized by the Internet Archive
in 2011 with funding from
Open Knowledge Commons and Harvard Medical School

http://www.archive.org/details/tiologieundpat00esch

Vorwort.

Wie einst zur Zeit der Koch'schen Entdeckung des Tuberkulin, so steht die Welt heute unter dem hoffentlich nachhaltigeren Eindrucke des Behring'schen Heilserums gegen Diphtherie, und aller Augen richten sich nach den stillen Arbeitstätten und Laboratorien, in denen diese Frucht zielbewusster, ausdauernder Arbeit heranreifte. So erscheint denn der Moment wohl geeignet, einen Rückblick zu werfen auf die Entwicklung, welche die Lehre von der Diphtherie in dem letzten Jahrzehnt seit Entdeckung des Löffler'schen Bacillus genommen. Wer erinnert sich nicht noch mit leichtem Schaudern der Zeit, in welcher es kaum einen vageren unbestimmteren Begriff gab als Diphtherie; in welcher es nicht möglich war, die Diagnose der Krankheit mit Sicherheit zu stellen; in welcher die Therapie rathlos zwischen den widersprechendsten Mitteln und Methoden hin- und herschwankte? Bedenkt man, welch kurze Frist zwischen dieser Zeit und heute liegt, wo es kaum eine so scharf begrenzte, so sicher zu erkennende und therapeutisch dankbarere Krankheit gibt als eben diese Diphtherie, so muss auch der Widerstrebende zugestehen, dass hier im Anschlusse an die Entdeckung des Bacillus ungeahnte große und weittragende Fortschritte in der Erkenntnis gemacht worden sind. Die Arbeitsleistung der Bacteriologie ist schon längst hinausgewachsen über das Gebiet der speculativen Forschung, sie stellt sich in den Dienst der klinischen Diognostik, sie lehrt den unsichtbaren Feind aufsuchen und vernichten, sie streckt ihre schützenden Hände über die schon der Krankheit verfallenen Opfer. Kein Praktiker, der an dem Fortschreiten der Wissenschaft Antheil nimmt, dem das Wohl seiner Clienten am Herzen liegt, kann diese durch die Feuerprobe der Erfahrung bereits erhärteten Thatsachen ignorieren. Und doch zeigt die Umschau in der so mächtig angeschwollenen Literatur, dass, wenn wir von den in Lehrbüchern und Encyclopädien erschienenen Artikeln absehen, wenigstens in der deutschen Literatur noch kein Versuch gemacht worden ist, die Summe der seit der Entdeckung des Bacillus neugewonnenen Kenntnisse und ihre umwälzende Bedeutung für die Klinik auch für denjenigen klar zu legen,

welchem es nicht möglich war, der modernen Forschung auf diesem Gebiete in allen Einzelheiten zu folgen. So habe ich mich bemüht, in dem vorliegenden Buche alles zusammenzutragen, was in der Literatur an Wissenswertem über den Diphtheriebacillus enthalten ist — unter besonderer Berücksichtigung der Arbeiten von Roux und Yersin, die in Deutschland noch immer zu wenig gekannt und gewürdigt sind. Ich habe mich dabei da, wo bewährte Vorbilder vorlagen, auch in der Form der Darstellung diesen angeschlossen und die Anschauungen der citierten Autoren womöglich im Wortlaute — in Cursivschrift — angeführt, weil ich glaube, dass so der Leser den unmittelbarsten Eindruck erhält. Ich hoffe, dass ich keine der bedeutenderen, bis Mitte 1894 erschienenen Publicationen übersehen habe. Nicht nur dem Neulinge, der dieses Gebiet zum erstenmale betritt, auch dem Bakteriologen und Kliniker, der es sich nicht gerade zur besonderen Aufgabe gemacht hat, diese Frage in allen Einzelheiten zu verfolgen, dürfte diese ausführliche Darlegung des gegenwärtigem Standes unserer Kenntnisse auf diesem im Mittelpunkte des Interesses stehenden Gebiete eine willkommene Einführung und Erleichterung sein. In den Rahmen dieser im wesentlichen referierenden Darstellung habe ich meine eigenen, durch 4 Jahre fast ununterbrochen fortgesetzten Untersuchungen eingefügt, die sich vorwiegend mit den dem klinischen Gebiete näher liegenden Fragen (Capitel III, IV, VII) beschäftigen.

Indes meine Absicht geht weiter. Man klagt heute nicht ohne Grund, dass klinische Arbeiten nur dann Interesse und Beachtung finden, wenn sie sich mit bakteriologischen Fragen beschäftigten. Der Vorwurf ist berechtigt, wenn auch die Sache selbst entschuldbar ist. Die Vorliebe für bakteriologische Arbeiten entspringt der Empfindung, dass dieser neu erschlossene Weg uns rascher und unmittelbarer zur Erkennung und Heilung der Krankheiten führt als das Studium und die Bekämpfung der durch sie hervorgerufenen Symptome und Veränderungen. Wenn einmal in der Geschichte der Medicin über die wissenschaftlichen Bestrebungen und Erfolge unserer Zeit das Urtheil gefällt wird, so wird dies wohl dahin gehen, dass ihre wichtigsten Errungenschaften auf dem Gebiete der Infectionskrankheiten liegen und mit Hilfe des Studiums der durch die Bakteriologie nachgewiesenen Krankheitserreger gewonnen wurden. Freilich ist diese Aufgabe bis jetzt vorwiegend jenen Wissenszweigen zugefallen, die gleich der Hygiene, der pathologischen Anatomie, der experimentellen Pathologie die jüngste Schwesterwissenschaft, die Bacteriologie zuerst gastlich in ihre Räume aufgenommen haben. Nur zögernd — freilich gehemmt durch die Ungunst der äußeren Verhältnisse — ist die Klinik gefolgt. Und doch wird auch ihr, will sie die Fühlung mit den anderen Fächern

und den vorwärts drängenden Ideen der nachwachsenden Generation nicht verlieren, nichts anderes übrig bleiben, als sich ganz und voll auf den Boden der neuen Richtung zu stellen und an der Arbeit wie an den Früchten Antheil zu nehmen, welche die Anwendung ihrer Methoden bei der Erschließung der Infectionskrankheiten verspricht. Wer wollte leugnen, dass nicht schon heute die mächtigsten und fruchtbarsten Impulse, welche die klinische Medicin bewegen: die ätiologische Gruppierung der Krankheiten, die Benutzung der Bacillen zur Diagnose, das Suchen nach specifischen Heilmitteln von den bacteriologischen Laboratorien ihren Ausgang genommen und ihr als reife Früchte gleichsam in den Schoß gefallen sind? Aber noch harren andere wichtige Aufgaben, die nur der den kranken Menschen beobachtende Kliniker zu lösen vermag, der Bearbeitung: die experimentelle Analyse der klinischen Symptome, die Feststellung des Verhaltens der Erreger im Beginne, im Verlaufe, nach Ablauf der Erkrankung, die Verbreitung des Infectionsstoffes im Innern des Körpers und ausserhalb desselben und als höchste und schwierigste: das Studium des Kampfes, den der menschliche Organismus gegen die krankmachenden Potenzen des Bacillus führt, und die Erforschung der Bedingungen, unter denen er ihn siegreich bestehen kann. Die Identität und Constanz des Krankheitserregers vorausgesetzt, ist die ganze Breite der klinischen Symptomatologie vom leichtesten bis zum schwersten, tödlich verlaufenden Fall nichts anderes als der Ausdruck der individuell verschiedenen Widerstandskraft oder, im umgekehrten Sinne gesprochen, der größeren oder geringeren Disposition des Individuums. Nur der Kliniker, der den Verlauf der Krankheit beobachtet, kann sich mit Erfolg der Erforschung dieser bislang noch ganz dunkeln Verhältnisse widmen, und dazu wird er nur dann imstande sein, wenn er wenigstens mit dem anderen Factor: dem krankmachenden Agens, seinen Eigenschaften und seinen Wirkungen, vollständig vertraut ist.

In diesem Sinne habe ich von Anfang an die Aufgabe des Klinikers auf bacteriologischem Gebiete aufgefasst, und der aufmerksame Leser wird darin den rothen Faden finden, der sich durch meine eigenen Untersuchungen hinzieht. In diesem Sinne soll auch die vorliegende Arbeit nur der erste Theil eines größeren Werkes sein, in welchem ein zweiter Abschnitt der Disposition, ein dritter der aus diesen beiden resultierenden Krankheit, der Analyse und Synthese der Symptome der Diphtherie, gewidmet sein wird.

Die Durchführung eines solchen Programmes ist allerdings nur da möglich, wo der Klinik ein gut eingerichtetes bacteriologisches Laboratorium zur Verfügung steht. Leider ist dies bei unserer Klinik bisher noch nicht der Fall, und so war es wir nur durch die opferwillige Unter-

stützung meines verehrten Collegen, Professor Klemensiewicz, der mir die Räume und Hilfsmittel des Institutes für experimentelle Pathologie in liberalster Weise zur Verfügung stellte und mich mit seinem Rathe, stellenweise auch mit seiner Mitarbeiterschaft unterstützte, möglich, die Arbeit bis zu diesem Punkte zu fördern. Ich spreche ihm auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aus, ebenso den Herren, die sich um die Abbildungen verdient gemacht: Herrn Dr. Luksch, Assistent am Institut für experimentelle Pathologie, der die Photogramme auf Tafel II angefertigt, und Herrn cand. med. M. Pfaundler, der die Tafel I nach meinen Präparaten zeichnete.

Inhalts-Verzeichnis.

Seite

Vorwort . . . . . V—VIII

Einleitung 1

I. Capitel: Geschichte der ätiologischen Forschungen . . . . . 4—72

Ältere Beobachtungen über Contagiosität 4. Entdeckung von Mikroorganismen in den Membranen 7. Untersuchungen von Oertel 8, von Klebs 10. Erste Beschreibung der Diphtheriestäbchen von Klebs 13. Züchtung der Diphtheriestäbchen durch Löffler 15. Bestätigung der Befunde Löfflers 21. Untersuchungen an Kliniken 23 Andere in den diphtherischen Membranen gefundenen Mikroorganismen 25. Plan und Ziel der eigenen Untersuchungen 26.

Tabellen der untersuchten Fälle: A. Primäre Diphtherien.

I. Rachendiphtherie Nr. 1—31 30
II. Rachenkehlkopfdiphtherien Nr. 32—70 40
III. Außerhalb des Spitals beobachtete Fälle Nr. 71—76 54
IV. Katarrhalische Anginen diphtherischer Natur Nr. 77—80 56
V. Conjunctivaldiphtherien 60

B. Secundäre Diphtherien.

I. Nach Scharlach Nr. 83—86 64
II. Nach Masern Nr. 87—91 66
III. Nach Keuchhusten Nr. 92—95 68

II. Capitel: Morphologie und Biologie des Diphtheriebacillus . . . 73—113

Form des Bacillus 73. Differenzierung der chromatischen und der Hüllsubstanz 75. Isoliert färbbare Bestandtheile (Ernst'sche Punkte) 77. Membran des Bacillus 79. Wuchsformen des Bacillus: Keilform 80. Cylindrische Wuchsform 81. Keulenform 82. Vermehrung und Fortpflanzung des Bacillus 85. Widerstandsfähigkeit gegen Austrocknung 89. Vegetationsbedingungen 90. Wachsthum auf den Nährböden 92. Resultate der Impfung des Bacillus auf Schleimhäute 103. Resultate der subcutanen Verimpfung auf Thiere 104. Veränderung der Gewebe bei den an Diphtherie eingegangenen Thieren 111.

III. Capitel: Toxine des Diphtheriebacillus . . . . . 114—140

Fehlen der Bacillen in den inneren Organen 114. Trennung der Toxine von den Bacillen durch Filtration 115. Untersuchungen von Roux und Yersin über die Eigenschaften des Diphtherotoxins 115. Gleichsinnige Untersuchungen von Löffler 118, von Brieger und Fränkel 119, von

Seite

Wassermann und Proskauer 119, von Sidney Martin 120. Ist das Diphtherotoxin ein Ferment? 121. Ein Eiweißkörper? 122. Woher stammt das Toxin? 124. Wirkungen des Toxins auf den Thierkörper im allgemeinen 128, auf die Nieren 129, auf das Herz 130, auf die peripheren Nerven 131. Immunisierende Substanz der Diphtheriebacillen 133. Proteine der Diphtheriebacillen 137.

IV. Virulenzschwankungen der Diphtheriebacillen . . . . . 141—189

v. Hofmanns Befunde anfänglich bezweifelt dann bestätigt 141. Roux und Yersin finden hochvirulente Bacillen bei schweren, schwachvirulente bei leichten Diphtheriefällen 142. Experimentelle Abschwächung virulenter Diphtheriecultnren 146. Steigerung der Virulenz der abgeschwächten Diphtheriecultnren 150. Methode der Virulenzbestimmung 153. Fehlerquellen derselben 155. Eigene Untersuchungen betreffend die Schwankungen der Virulenz bei einer und derselben Cultur 161. Beziehung der Virulenz der Bacillen zum klinischen Verlauf der Erkrankung 163. Tabelle der daraufhin untersuchten Fälle 164—179. Zusammenstellung der Resultate 180. Das Schwinden der Virulenz der Bacillen im Verlauf einer günstig ausgehenden Erkrankung konnte nicht bestätigt werden 184; doch kommen stark abgeschwächte Diphtheriecultnren vor 188.

V. Der Hofmann-Löffler'sche Pseudo-Diphtheriebacillus und verwandte Arten . . . . . 190—205

Definition und Nomenclatur 190. Der Hofmann-Löffler'sche Bacillus in der Literatur 192, eigene Beobachtungen 195. Verhalten derselben auf den Nährböden 199. Wuchsformen und Lagerung des Bacillus 202. Sonstige biologische Eigenschaften 204. Unterscheidung von Diphtheriebacillus 205. Xerosebacillus 206. Verwandte Arten 208. Definition des Pseudo-Diphtheriebacillus nach Roux und Yersin 210. Vorkommen desselben 212. Derselbe ist die abgeschwächte Form des Diphtheriebacillus 213. Ist diese Auffassung zutreffend? 215. Lücken der Beweisführung von Roux und Yersin 217. Der Hofmann-Löffler'sche Bacillus ist wenigstens vorläufig als eine besondere und selbstständige Bacterienart zu betrachten 219. Weitere Literatur über diese Frage 220. Untersuchungen Kopliks 224.

VI. Verbreitung des Diphtheriebacillus in- und außerhalb des menschlichen Körpers . . . . . 226—260

Sowohl bei der experimentellen Diphtherie wie bei der diphtherischen Schleimhauterkrankung bleiben die Bacillen auf die Impfstelle, resp. die erkrankte Schleimhaut localisiert 226. Nur ausnahmsweise werden sie auch in den inneren Organen gefunden 227. Rachendiphtherie: Lagerung der Bacillen in den Membranen 229. Vorkommen der Bacillen außerhalb der Membranen 230. Nachweis der Bacillen vor dem Erscheinen der Membranen 231. Verbleiben der Bacillen nach Schwund der Membranen 232. Erkrankung der Rachenschleimhaut ohne Membranbildung: diphtherische Angina 234. Vorkommen von Diphtheriebacillen in der Rachenhöhle gesunder Personen 236. Diphtherie der Mundhöhle 237, der Magenschleimhaut 237, der Nasenschleimhaut 238. Diphtherie

Seite

des Larynx 239. Diphtherie der Conjunctiva 240. Diphtherie der Vulva 241. Diphtherie der äußeren Haut 241. Wunddiphtherie 242. Diphtherische Infection der Tracheotomiewunde 242. Sogenannte Diphtherie der Hausthiere 244. Diphtherie der Tauben 244, der Hühner 245, der Kälber 246. Angaben Kleins über Vorkommen der Löfflerschen Bacillen bei Katzen 246, bei Kühen 247. Niemals ist eine epidemische Zoonose im Anschlus an menschliche Diphtheriefälle beobachtet 248; wohl aber kommt die gelegentliche Übertragung diphtherieähnlicher Erkrankungen der Hausthiere auf den Menschen vor 249. Angebliche Verbreitung der Diphtheriebacillen durch die Milch 250, durch Düngerhaufen 250. Die einzige Stätte, an welcher der Diphtheriebacillus sich vermehren kann, ist die diphtherisch erkrankte Schleimhaut des Menschen 251. Von dort werden die Bacillen in die Umgebung des Kranken verstreut 252. Widerstandsfähigkeit derselben gegen Eintrocknung 254. Widerstandsfähigkeit der in Membranen eingeschlossenen Bacillen 255. Bedeutung äußerer Einflüsse auf die Conservierung der Bacillen 256. Einwände gegen die Verbreitung der Diphtherie durch Contagion 257. Autochthone Entstehung der Diphtherie 258.

VII. Bedeutung des Bacillus für die Ätiologie der Diphtherie 261

Einwände gegen die ätiologische Bedeutung des Löffler'schen Bacillus aufgrund der Untersuchungen Hofmanns 262. Der Streptococcus der Diphtherie von Baumgarten 262 und Prudden 263. Die von Löffler selbst erhobenen Bedenken sind widerlegt durch das constante Vorkommen des Bacillus bei Diphtherie 265; sowie durch die Uebereinstimmung der menschlichen mit der experimentellen Diphtherie in Bezug auf die Membranbildung 267, die Lähmungen 268, in Bezug auf die anderen Intoxicationserscheinungen 269. Nach Ablauf der Diphtherie findet sich im Blutserum des Menschen ebenso wie beim immunisierten Thiere ein Schutzkörper, welcher die Infection mit Diphtheriebacillen zu verhindern oder doch abzuschwächen vermag 270. Anführung der daraufhin untersuchten Fälle 271. Tabellarische Zusammenstellung der Versuche 274. Das vereinzelte Vorkommen Löffler'scher Bacillen auf der Rachenschleimhaut Gesunder erklärt sich aus dem Mangel der individuellen Disposition 280. Nur, wo diese vorhanden, entsteht durch die Invasion des Bacillus die diphtherische Erkrankung 281.

Verzeichnis der im Texte angeführten Arbeiten 283

Alphabetisches Verzeichnis der im Texte citierten Autoren 293

Erklärung der Tafeln 296

Einleitung.

Das Vorkommen der Diphtherie, im Alterthum Ulcera syriaca seu egyptiaca genannt, lässt sich, wenn wir der geistvollen Vermuthung Bretonneau's Glauben schenken wollen, bis in die vorgeschichtliche Zeit, „eine Epoche, welche dem Homer näher steht als dem Hippokrates", zurückverfolgen.*) Ihre erste und durchaus zutreffende Beschreibung findet sich bei Aretaeus[1], dem auch bereits die Verschiedenartigkeit des Verlaufes und der charakteristische Ausgang in Erstickung bekannt war. Nachdem noch einige römische Schriftsteller derselben Erwähnung thun, verschwindet der Faden in den Stürmen der Völkerwanderung und dem Dunkel des Mittelalters, um erst im 17. und 18. Jahrhundert wieder aufzutauchen. Die Erkrankung lenkte damals durch ihr Auftreten in verheerenden Epidemien die Aufmerksamkeit auf sich und wurde in Spanien und Italien unter dem Namen *Garrotillo*, *morbus strangulatorius*, κυνάγχη etc. in den nördlichen Ländern als *Angina maligna*, *gangraenosa* oder *Croup (Home)* beschrieben. Die genauere Kenntnis derselben und die Trennung von anderen ähnlichen Erkrankungen verdanken wir Bretonneau[2], der sie in einer von 1818—1821 in Tours herrschenden Epidemie zu beobachten Gelegenheit hatte. Er erkannte als das Wesentliche derselben die Bildung fibrinöser Häute im Rachen und den Luftwegen, die durch eine specifische und contagiöse Entzündung der Schleimhäute hervorgerufen werden. Nach diesem hervorstechendsten Merkmale gab er ihr den Namen *Diphtérite* von

*) *„Ich möchte noch hinzufügen, dass das Epitheton egyptisch, welches ganz alt sein muss, von praktischer Bedeutung ist. Für die alten Griechen bezeichnete es die Gegend, aus welcher die Krankheit zu ihnen gelangt war; solche von bestimmten Ländern hergenommene Bezeichnungen wie Cholera asiatica, egyptische Augenkrankheit, orientalische Pest, französische oder neapolitanische Krankheit zeigen an, dass die Krankheit einen exotischen Ursprung hat und in der Gegend, in welcher sie den Namen bekam, ursprünglich unbekannt war. . . . In der That, es war zu einer Zeit, wo das Wort λοιμος mit Pest, Contagion und contagiösem Agens gleichbedeutend war, als die Diphtherie nach Griechenland durch die egyptischen Colonisten eingeschleppt wurde und den Namen egyptische Krankheit bekam, eine Zeit, die dem Homer noch näher lag als dem Hippokrates."* (*Bretonneau: Arch. génér. 1855.*)

διφθερα die Membran (ἡ νοσος διφθεριτης). Trousseau, der sie für eine Allgemeinerkrankung hielt, hat denselben, um die mit der Endung „ite" gewöhnlich verbundene Vorstellung einer Entzündung zu beseitigen*), in Diphtherie umgewandelt, und diese Bezeichnung ist, obgleich die neuesten Forschungsresultate die localistische Auffassung Bretonneaus vollauf bestätigt haben, auch die noch heute übliche. Nachdem die Seuche in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts in immer dichteren Epidemien die alte und neue Welt durchzogen, hat sie seit den Fünfziger Jahren den Charakter einer nicht mehr erlöschenden Pandemie angenommen, die allen Fortschritten der Hygiene zum Trotz eine von Jahr zu Jahr steigende Zahl von Opfern fordert.

Mit Bretonneau beginnt die wissenschaftliche Geschichte der Diphtherie; ein weites und stellenweise wenig erquickliches Gebiet. Sie lehrt, wie die Kenntnis von Wahrheiten, die hervorragende Männer durch unbefangene Beobachtung der Natur mit aller Schärfe erkannt und in ihren Schriften niedergelegt haben, infolge von unrichtigen Lehrmeinungen und Autoritätsglauben so vollständig verloren gehen kann, dass kaum 60 Jahre später nahezu eine Neuentdeckung derselben nothwendig wird. Sie zeigt aber auch, mit welcher Hartnäckigkeit und Ausdauer der menschliche Geist auch den anscheinend unerreichbaren Problemen nachstrebt und wie dann, nachdem einmal der Weg gefunden, eine lawinenartig wachsende Zahl von Forschern sich in regem Wetteifer bemüht,

*) Bretonneau selbst hat sich übrigens gegen diese Deutung energisch verwahrt, wie aus der folgenden, wie mir scheint, wenig bekannt gewordenen Note zu seiner Addition supplementaire au traité de la Diphtérite hervorgeht: Cette denomination a été amèrement desapprouvée par M. Boisseau. Le mot *diphtérite* dérivé de Διφθερα, dépouille, pellicule signifie, dit-il, par l'addition de la terminaison *ite, inflammation d'un cuir, d'une pelleterie* et il ajoute en note, que M. B. est si malheureux dans le choix de ses termes, qu'il parle souvent d'inflammation diphtéritique, ce qui signifie au moins *inflammation pelliculaire inflammataire.* — Ce n'est qu'avec une extrême répugnance que je me suis décidé à une nouvelle denomination. . . . Je n'ai point créé le mot διφθεριτης; on le trouve dans tous les dictionnaires et il équivaut à *pellicularis* . . . Très souvent des adjectifs terminés en ιτης et ιτις sont employés comme substantifs. Ils sont communs dans la langue grecque, d'où l'usage en a passé dans la nôtre. Ainsi de πολις, cité, ville viennent πολιτης, *citoyen*, πολιτις *citoyenne* et πολιτικος *civil* etc. etc. — L'usage a recemment prévalu d'accoler la terminaison *ite* au nom de l'organe dont on veut indiquer l'inflammation et je sais que je ne pouvais employer cette derivance avec aucun mot qui désignât un organ ou tissu; mais un pareil scrupule n'eût-il pas été ridicule, quand il s'agissait d'une épithète dont la valeur est aussi positivement déterminée que celle du mot *diphtérite*, qui employé pour designer une maladie, devient équivalent à *la pelliculaire, la maladie pelliculaire;* expression tout-à-fait analogue à celle de variole, de scarlatine, de pleurite ou latérale.

das neuerschlossene Gebiet zur Förderung der Wissenschaft und zum Wohle der Menschheit nutzbar zu machen.

Wir können in derselben drei Perioden oder richtiger Strömungen unterscheiden, da dieselben nicht so sehr zeitlich als durch die führenden Persönlichkeiten und die von ihnen vertretenen Anschauungen getrennt sind: Die **klinische** Richtung, welche ihre glänzende Vertretung in den beiden genialen französischen Forschern Bretonneau und Trousseau findet; die **pathologisch-anatomische**, in Deutschland von den leitenden Geistern auf diesem Gebiete, Rokitansky und Virchow, inauguriert; endlich die **ätiologische** oder richtiger **bacteriologische**, welche wesentlich von Oertel, Löffler, Roux und Yersin gefördert wurde.

Es empfiehlt sich, bei der Anordnung des Stoffes zunächst diese natürliche Gruppierung beizubehalten. Es wird dadurch die Darstellung an Einheitlichkeit und Uebersichtlichkeit gewinnen und der Leser die ermüdende Menge des Materiales, insbesondere bei der geschichtlichen Darlegung, weniger empfinden. Wir beginnen dabei mit der letztgenannten, der **Aetiologie der Diphtherie.** Obgleich dieses Gebiet erst seit wenigen Jahren mit Erfolg bearbeitet wird, so ist es dennoch Dank den Fortschritten der bacteriologischen Methoden gelungen, gerade von dieser Seite her eine Reihe der wichtigsten und schwierigsten Fragen zu lösen und einen tieferen Einblick in das Wesen der Krankheit zu erschließen, der uns für die Betrachtung von den übrigen Gesichtspunkten aus von größtem Werte ist.

I. Geschichte der ätiologischen Forschungen.

Ich unterlasse es, auf die Vorstellungen einzugehen, die man sich im vorigen und noch im Anfange dieses Jahrhunderts über die Natur der Krankheit gemacht hat. Den jeweiligen Lehrmeinungen entsprechend wurde sie bald als als oberflächliche Gangrän, bald als krankhaft veränderte Drüsenthätigkeit, als gesteigerte Schleimhautentzündung oder gar als gastroenteritische Angina betrachtet. Ich beschränke mich auf die Anführung jener Thatsachen, welche schließlich zur richtigen Erkenntnis der specifischen, contagiösen Natur und des örtlichen Beginnes der Erkrankung geführt haben. Das erste und wichtigste Argument in diesem Sinne war das Auftreten der Krankheit in geschlossenen Epidemien, wie sie von Baillou (1576), Mercatus (1608), Carnevale (1618), Nola (1620), Ghisi (1747), Bard (1771) und zahlreichen anderen Autoren*) beschrieben wurden. Die classischen Beschreibungen der Epidemien in Tours 1818—1821 und später in Chenusson 1826 durch Bretonneau sind der Ausgangspunkt einer Unzahl von Mittheilungen geworden, die sämmtlich die epidemische Natur der Diphtherie bestätigten. Erst in der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts ist dieselbe durch die dauernde Einnistung in allen größeren Verkehrscentren schwieriger erkennbar geworden. Uebrigens war schon Bretonneau das Vorkommen sporadischer Fälle bekannt.

Ebenso alt ist die Erfahrung, dass die Ausbreitung dieser Epidemien im wesentlichen durch den menschlichen Verkehr vermittelt wird. Mercado berichtet 1608 von einem Kinde, das seinen Vater durch einen Biss in den Finger inficierte und Carnevale drückt die Anschauung seiner Zeitgenossen in dem Verse aus: „Cede cito, longinquum abi, serusque reverte." Auch Rosen und Bard war die Möglichkeit der Ansteckung bekannt und letzterer schildert sie mit folgenden noch heute zutreffenden Worten: *„Die von mir beschriebene Krankheit scheint mir contagiöser Natur. Jede Infection entsteht durch die Aufnahme irgend eines Giftstoffes in den Organismus. Derselbe wird, sei er wie immer beschaffen, mit der Athemluft eingesaugt und reizt die Rachenmandeln und die Trachea; dringt in dieselbe ein und erzeugt dadurch eine völlige*

*) Sämmtlich citiert bei Bretonneau. (2)

Aenderung der Secretion. Indes scheint die Vergiftung der Luft nicht so sehr von einer Aenderung derselben im ganzen als vielmehr davon abzuhängen, dass sie durch den Athem der von der Krankheit befallenen Personen verunreinigt wird. Es erklärt dies, dass die Krankheit eine ganze Familie ergreifen kann, ohne dass sie in die benachbarten Häuser sich verbreitet. Aus dieser Beobachtung können wir eine nützliche Lehre ziehen; sie sagt uns, dass man die gesunden Kinder der Familie entfernen soll, sobald jemand von dieser Krankheit befallen wird. Man wird so viele Kinder vor dem Tode retten." Bretonneau belegte diese Anschauung, die er als durchaus richtig anerkennt, mit Beispielen, die er selbst gesammelt. Er findet jedoch, ebenso wie Cartesius, die Ansteckungsfähigkeit der Diphtherie sehr viel geringer als die der anderen Infectionskrankheiten und macht selbst vergebliche Versuche, sie auf Thiere zu übertragen. Noch bestimmter äußert er sich in dem an Blache und Guersant gerichteten Briefe[3], auf den erst kürzlich wieder durch die Uebersetzung Behrings[4] die allgemeine Aufmerksamkeit gelenkt wurde. Er vergleicht darin die Verbreitung der Pocken mit derjenigen der Diphtherie: *„Das Pockenvirus kann durch die Luft transportiert werden; aber wir müssen weiter hinzufügen, dass ihm auch ein anderer und weit greifbarer Uebertragungsmodus zukommt, nämlich durch den getrockneten Pustelinhalt . . . Wenn ich dies besonders betone, so geschieht dies deswegen, weil gerade diese Art der Pockenübertragung es ist, die für die Infection mit Diphtherie in Betracht kommt; denn die Uebertragung durch die Luft kommt bei der Diphtherie nicht vor.*" Seinen Anschauungen über die örtliche Natur der Krankheit entsprechend erkannte er in den Absonderungsproducten der Diphtheriekranken, in den Membranen, den eigentlichen Ansteckungsstoff. Der directe Beweis dafür wurde nur zu bald darauf geliefert durch die gerade in jener Zeit besonders häufigen Infectionen von Aerzten, denen bei der Untersuchung oder der Operation Diphtheriekranker ausgehustete Membranen auf die Schleimhaut der Nase, des Auges, der Mundhöhle geschleudert wurden. 2—3 Tage darnach trat eine meist schwere diphtherische Erkrankung an der inficierten Stelle auf, die in mehreren Fällen zu ausgebreiteten Lähmungen oder zum Tode führte. Monti[5] hat aus der ihm zugänglichen Literatur 14 derartige Vorkommnisse zusammengestellt, unter denen die Erkrankungen von Bretonneau, Valleix, Kardel und Bartels die bekanntesten sind. Auch Gerhardt[6] schildert, wie eine Anzahl erwachsener Personen sich durch das Saugen an der in der Tracheotomiewunde liegenden Canüle mit Diphtherie inficierten. In den Pariser Spitälern besteht die schöne Sitte, die Namen der Aerzte, die in Ausübung des Spitaldienstes sich eine tödtliche Krankheit zugezogen,

auf einer am Eingange befindlichen Marmortafel anzubringen. In fast allen Fällen war es die Infection mit Diphtherie, die einem hoffnungsvollen Leben ein Ende gesetzt hatte. Gegenüber diesen Erfahrungen hat man das negative Resultat der Impfversuche angeführt, die zuerst Trousseau[7], dann Peter[8] u. a. an sich selbst und anderen vorgenommen. Peter impfte sich einmal im Auge, zweimal an der Lippe mit einem in diphtherische Massen getauchten Charpiepinsel; desgleichen Trousseau, der sich selbst und zweien seiner Zuhörer diphtherische Massen auf den Arm, auf Tonsillen und Gaumsegel mittels Lanzettstichen inoculierte. Ueber ähnliche Versuche, gleichfalls mit negativem Resultat, berichten Duchamp, Felix, Harley, Mazzotto. Jeder Arzt, der sich mit der Behandlung und speciell der Operation der Diphtheriekranken beschäftigt, erinnert sich zahlreicher Gelegenheiten, in denen seine Schleimhäute mit Membranen und Secret der Patienten in Berührung gekommen, ohne dass eine Infection daraus entstand. Indes diese negativen Fälle können die Beweiskraft der positiven nicht abschwächen; sie zeigen nur, dass es noch einer besonderen und bei Erwachsenen nur ausnahmsweise vorhandenen Disposition bedarf, damit aus dem Contacte mit dem diphtherischen Virus eine diphtherische Erkrankung entsteht.

Klinische und epidemiologische Beobachtungen, der nachweisbare Zusammenhang mit einem vorausgegangenen oder nachfolgenden Diphtheriefall, waren die einzigen Hilfsmittel, durch deren Anwendung es den beiden großen französischen Aerzten gelang, das vielgestaltige Krankheitsbild zu umgrenzen und von den zahlreichen ähnlichen und bis dahin damit zusammengeworfenen Erkrankungen zu unterscheiden. Erst in jüngster Zeit sind ihre Anschauungen, die später mehrfach in Zweifel gezogen oder ganz verlassen wurden, durch die Resultate der bacteriologischen Untersuchungen in glänzender Weise gerechtfertigt worden. Dagegen haben sie sich über die Natur des in den Membranen vorhandenen Contagiums jeglicher Aeußerung und Vermuthung enthalten, die ja dem Stande der damaligen Kenntnisse gemäß nur eine hypothetische sein konnte. Ihre letzten Mittheilungen reichen aber nahe heran an die Zeit, in welcher man nach den vorbereitenden Arbeiten von Ehrenberg, Cohn, Nägeli[9] anfieng die Beziehungen der niedersten pflanzlichen Gebilde, der Schizomyceten, zu den Erkrankungen der höher organisierten Wesen zu studieren. Der Fund von Vibrionen im Eiter syphilitischer Geschwüre (Donné 1837), die Entdeckung lebender Zellen als Erreger der Alkohol-, der Milch- und Buttersäuregährung (Pasteur 1857), der Muscardine durch Bassi (1837) und endlich der Milzbrandbacillen durch Davaine (1863) gaben den Ideen über die Aetiologie der Erkrankungen eine neue fruchtbare Richtung, welcher Henle in seiner Lehre vom Contagium animatum klaren Ausdruck

verlieh. War einmal der Gedanke ausgesprochen, dass diese kleinsten Organismen Krankheitserreger vorstellen können, so lag nichts näher als nach dem Vorkommen derselben in den Membranen zu suchen, die ja als Träger des Contagiums erwiesen waren. Eine Reihe von Forschern hat sich denn auch alsbald mit dieser Aufgabe befasst und in der That die Anwesenheit zahlreicher Mikroorganismen constatiert (Laycock 1858[10], Hillier 1859[11], Laboulbène[12], in Deutschland zuerst Buhl 1867[13], Hallier 1868)[14]. Da jedoch bei der oberflächlichen Lage der Membranen Verunreinigungen derselben mit den aus der Luft oder der Mundhöhle stammenden schon von Leuwenhoek[15] beschriebenen „animalcula" nicht zu vermeiden waren, so waren diese Befunde ohne irgend welche Beweiskraft für die Annahme, dass diese Pilze wirklich an dem Zustandekommen der Diphtherie betheiligt seien.

Der erste ernstliche Versuch in dieser Richtung wurde von Hüter und Tommasi Crudeli (1868)[16] gemacht, welche im Blute und den Membranen Diphtheritischer kleine, runde, in Bewegung befindliche Körperchen fanden, die sie für pflanzliche Organismen hielten. Die mit den Membranstückchen geimpften Thiere zeigten an der Impfstelle eine hämorrhagische Entzündung und verendeten nach 20 bis 40 Stunden. Diese Versuche sind aber ebensowenig beweisend als die von Trendelenburg (1869)[17], der Stücke diphtheritischer Membranen in die Trachea von Kaninchen und Tauben übertrug. Von 68 Impfungen hatten nur 11 einen positiven Erfolg, die Bildung einer unzweifelhaft croupösen Membran, zur Folge. Oertel[18], der kurze Zeit nach Hüter das Vorkommen von „Mikrococcus" in den Membranen bestätigt hatte, erweiterte diese Versuche dahin, dass er die Impfung von Thier zu Thier fortsetzte[19]. Es zeigte sich dabei, dass das Contagium noch bei der Passage durch den sechsten Thierkörper sich als wirksam erwies. Freilich hatte die Mehrzahl dieser Impfkrankheiten nichts oder wenig mehr mit den für die menschliche Diphtherie charakteristischen Schleimhautveränderungen gemein und die Schilderung der in die Zellen der Schleimhaut und die Lymphgefäße eingedrungenen und die Muskeln und Nieren durchsetzenden Pilzhaufen stimmt eher mit einer durch die Impfung erzeugten septischen Krankheit überein. Nur in einem einzigen Falle gelang es ihm in der unverletzten Vagina eines Kaninchens durch Einbringung von diphtheritischen Membranen eine Entzündung mit Membranbildung, Kerninfiltration des subepithelialen Gewebes und seröse Infiltration mit zahlreichen capillären Blutungen im umliegenden Gewebe hervorzurufen. Dagegen konnte er in der Trachea von Kaninchen bei Verimpfung des vom Menschen stammenden Contagiums durch vier Generationen die Entwicklung dicker Pseudomembranen erzielen.

Von Culturversuchen nahm Oertel Abstand, *weil,* wie er im Jahre 1871 in richtiger Beurtheilung des damaligen Standes der Bacterienforschung schrieb, *„vorerst noch eine Reihe von Principienfragen gelöst werden müssten: die verschiedenen Pilzformen, die Fäulnispilze, der Mikrococcus, die Schizomyceten, ihr Zusammenhang mit bestimmten Pilzformen oder ihre selbständige Individualität, die Bedingungen ihres Vegetationsprocesses müssten erst erforscht sein, bevor die Möglichkeit gegeben wäre, durch Einimpfung irgend welcher Pilzsporen einen exacten pathologischen Versuch anzustellen.“* Später, im Jahre 1880, macht Oertel [20] genauere Angaben über die in der Membran gesehenen Bacterien. Bei wiederholten Messungen vollständig entwickelter Stäbchen bestimmte er die Länge derselben bis zu 6·4 Mikro-Millimeter und ihre Breite zu 1·1 Mikro-Millimeter. Die von ihm auch weiterhin unter dem Namen Mikrococcus geführten stäbchenförmigen Gebilde dürften, wie er in seiner „Pathogenese der epidemischen Diphtherie“ [21] anführt, wohl mit den später von Klebs und Löffler beschriebenen identisch sein. Genauere Formbestimmungen, wie sie durch die Tinction mit Anilinfarben sich ergeben, oder Culturversuche waren aus den oben angegebenen Gründen unmöglich. Die Bedeutung dieser Untersuchungen liegt auch weniger in dem Nachweise der in den Membranen enthaltenen Bacterien oder bestimmter Formen derselben, als vielmehr darin, dass hier, so weit dies unter den damaligen Verhältnissen möglich, die experimentelle Uebertragung der Diphtherie durch die Membranen auf eine fortlaufende Reihe von Thieren gelungen und der Beweis für die specifische Natur des in den Krankheitsproducten enthaltenen Giftes und den Beginn der Erkrankung von der Impfstelle aus geliefert worden war. Die Diphtherie stellte sich nach diesen Befunden Oertels als ein durch pflanzliche Parasiten hervorgerufener Krankheitsprocess dar, der zunächst auf einer Schleimhaut beginnt und von hier aus den gesammten Organismus inficiert und zu einer allgemeinen Krankheit wird.

Obgleich die Beweisführung Oertels keineswegs einwandfrei war, so hatte doch der leicht zu bestätigende Befund der massenhaften Coccenwucherung und das Ergebnis der Thierversuche zur Folge, dass von diesem Zeitpunkte ab die durch die Autorität der sogenannten physiologischen Schule gestützte und von den meisten damaligen Klinikern angenommene Lehre von der primären Allgemeininfection mehr und mehr an Boden verlor. Die Versuche mit der Trachealinfection an Kaninchen wurden von Labadie-Lagrave [22], Duchamp [23], Rosenbach [24], Francotte [25], Wood und Formad [26] mit wechselndem, doch zum Theil positivem Resultate wiederholt. Freilich konnte dagegen immer

der Einwand erhoben werden, dass die Bildung fibrinöser Membranen durch die verschiedensten Ursachen, vielleicht auch durch septisches Material, in einem bestimmten Stadium der Zersetzung hervorgerufen werden kann. In der That geben Hüter[27] und Markuse[28] an, durch Verimpfung faulender Substanzen die gleichen Erscheinungen erzeugt zu haben. Senator[29 u. 30], der auf dem Boden einer primären Allgemeinerkrankung steht und die Pilze gerade in frischen, aus der Luftröhre stammenden Membranen vermisst hat, nimmt an, dass der unbekannte Ansteckungsstoff die Rachenschleimhaut zu einer heftigen Entzündung disponiert mache und dadurch zum Eindringen und Einnisten der in der Rachenhöhle vorhandenen Pilzelemente führe. Durch die Uebertragung der Pilze allein entständen nur septische, nicht diphtherische Erkrankungen. Einen ähnlichen Standpunkt vertritt Heubner[31] in seiner preisgekrönten Arbeit „Die experimentelle Diphtherie", worin er nachwies, dass auch die in das Blut eingespritzten Pilze in den vorher durch Gefäßabschnürung geschädigten Geweben sich festsetzen und vermehren können.

Dagegen sprechen die Versuche von Recklinghausen[32], Nassiloff[33] und Eberth[34] wieder bis zu einem gewissen Grade für die Specificität der durch diphtherisches Material erzeugten Entzündungen. Obgleich Nassiloff auf mikroskopischem Wege keinerlei Differenz zwischen den im faulenden Gewebe und den in diphtherischen Massen enthaltenen Pilzen entdecken konnte, so gelang es ihm doch nur mittels der letzteren, die vorher schon von Recklinghausen beschriebene diphtheritische Cornealaffection zu erzeugen. Eberth erhielt bei seinen Impfungen in die Cornea ähnliche Resultate wie Nassiloff, konnte jedoch nur mehr quantitative Unterschiede finden gegenüber den mit faulendem oder pyämischem Materiale ausgeführten. Billroth[35], der Thierversuche mit septischem oder pyämischem Materiale angestellt, gibt gleichfalls an, dass es damit nicht gelingt, diphtherische Veränderungen herbeizuführen. Man kann aber allen diesen und ähnlichen Experimenten kaum einen Wert für die Entscheidung der schwebenden Frage beilegen, weil in den meisten Fällen der Ursprung und die Behandlung des zur Impfung verwendeten Materiales keinerlei Garantie bot, dass es wirklich diphtherisches und nicht von vorneherein schon nur septisches Material enthielt. War doch der klinische Begriff der Diphtherie zu jener Zeit dem Hospitalbrand und der septischen Zellgewebsentzündung viel näher als der von Bretonneau geschilderten Krankheit.

Das Gleiche gilt für die mikroskopischen Untersuchungen, die nunmehr von zahlreichen Beobachtern angestellt werden und zumeist die Anwesenheit von Schizomyceten am Orte der diphtherischen Veränderungen bestätigten. Nur die Arbeiten von Nassiloff[33] und Eberth[34] ver-

dienen besondere Erwähnung. Ersterer suchte die pathogenetische Bedeutung der Pilze bei der diphtherischen Localaffection durch die folgenden Sätze zu erweisen, zu denen er auf Grund zahlreicher mikroskopischer Untersuchungen gekommen war: 1. Die Pilze kommen in den diphtherischen Membranen, wenn letztere nicht irgendwie verändert sind, constant vor. 2. Die Pilze erscheinen an den Rändern der veränderten Stellen in den Epithelien, noch ehe Membranen gebildet werden. 3. Sie dringen, den Lymphspalten und Saftcanälchen folgend, tief in das Gewebe, ohne dass erkennbare Veränderungen der letzteren vorausgegangen. Eberth constatierte gleichfalls in den Schnitten diphtherischer Producte Mikrococcen, die er noch in Form spindel- und sternförmiger Gruppen in das Innere der Saftcanäle eindringen sah. Gegen die tieferen Partien der Mucosa nimmt die Zahl der Pilze ab, die der Eiterkörperchen dagegen erheblich zu. In Blut, Leber und Nieren der an Diphtherie Verstorbenen hat er dagegen niemals Bacterien gefunden. Classen [36] beschreibt in einer ausführlichen Arbeit eine die oberste Lage der Membranen bildende Schicht von Epithelzellen, die mit kleinen glänzenden Pünktchen erfüllt sind. Es sind dies die von Hüter und Tommasi gesehenen Mikrococcen, die in die Zellen eindringen und dieselben zerstören. Durch Pepsinanwendung wurden sie nicht verändert. Er hält sie für die Ursache der Erkrankung. Endlich hat Gaucher [37] in einer mir nicht zugänglichen Arbeit in den Membranen, wie auch im Blut und den inneren Organen Diphterischer Mikroorganismen gefunden.

Auch Züchtungsversuche zur Isolierung des Diphtheriepilzes wurden trotz der zu jener Zeit noch ganz unzulänglichen Methodik angestellt. Ich sehe ab von dem Diplosporium fuscum, das Hallier [14] als Ursache der Diphtherie angesprochen, und den auf den gleichen Ideen fußenden Arbeiten Letzerichs [38–40]. Ebenso resultatlos verliefen die von Rosenbach [21] und von Wood und Formad [26] angestellten Untersuchungen. Dagegen sei auf die von Klebs und seinem Schüler Graham Brown vorgenommenen Züchtungs- und Infectionsversuche, auch wenn sie das gesteckte Ziel nicht erreichten, schon wegen der Verdienste, welche sich dieser Autor um die Anerkennung der infectiösen Erkrankungen überhaupt erworben, etwas näher eingegangen. Sie zeigen, mit welchen, man kann sagen, unüberwindlichen Schwierigkeiten jeder zu kämpfen hatte, der sich vor der Entdeckung des Koch'schen Principes der isolierten Züchtung auf festem Nährboden und vor der Aufstellung des Artbegriffes unter den Bacterien an solche Aufgaben heranwagte.

Schon im Jahre 1872 hatte Klebs Culturversuche gemacht, indem er feine, frisch ausgezogene Glascapillaren in den festhaftenden Belag

eines an Diphtherie verstorbenen Kindes einstieß und das Material alsdann in flache mit Hausenblase gefüllte Glaskammern brachte. Am fünften Tage der Beobachtung hatten sich damals sehr kleine, intensiv braun gefärbte Ballen und feinkörnige Mikrococcenhaufen gebildet, einen Monat später umfangreichere dunkelbraune Massen, daneben in dem erweichten Leim zahllose außerordentlich kleine Stäbchen. Weitere Uebertragungen auf andere mit Hausenblasengallerte zum Theile gefüllte Kammern ergaben in mehrfachen Generationen vollständig dieselben Resultate. „*Die Erklärung für die Ergebnisse von Klebs und Letzerich,*“ schreibt Löffler, „*für die Plasmakugeln, braunen Ballen und hellen Scheibchen liegt auf der Hand. Beide hatten auf festen Nährsubstanzen cultiriert, jene Gebilde waren aus isolierten Keimen hervorgegangene Colonien verschiedener Bacterien, von welchen natürlich mehrere Arten in dem ausgesäeten durchaus nicht reinen Material vorhanden waren.*“

Zu ähnlichen Resultaten kam Klebs [42], als er 1875 in Prag seine Untersuchungen an der Leiche einer 43 Jahre alten an Diphtheria laryngis und Haemorrhagia piae matris et corticis cerebri verstorbenen Frau wiederholte. In dem auf der rechten Tonsille haftenden Belag konnte er drei Schichten unterscheiden. Die der Oberfläche zunächst gelegene war durch eine Reihe ziemlich langer, gerade stehender oder etwas gebogener Fäden gebildet. An diese schloss sich die dicke Faserschichte, die mit Haufen kleiner dichtgedrängter Coccen durchsetzt war. Darunter liegt das mit Rundzellen dicht infiltrierte Gewebe, in dem es nicht möglich ist Pilze nachzuweisen. Klebs fasst die Coccenballen wie die Fäden als Entwicklungsstufen eines und desselben Pilzes, des Mikrosporon diphtheriticum, und diesen selbst als den Erreger des diphtherischen Processes auf. Den Beweis dafür erblickt er einmal darin, dass er dieselben fadenförmigen Bildungen in enormer Menge in den Hirncapillaren vorfand, wohin sie auf dem Wege der Embolie gelangt und zu Compression der Gefäße, Hämorrhagien und Erweichungszuständen Veranlassung gegeben: ferner in dem Resultate der Culturversuche, welche er in der Art anstellte, dass feinste Schnitte aus den erkrankten Hirnpartien in Taubeneier-Eiweiß oder in die früher erwähnten Culturapparate mit Hausenblase eingebettet und unter dem Mikroskop beobachtet wurden. Vier Wochen später, nachdem der Inhalt der Glaskammern verflüssigt war, wurden kleine Mengen desselben zwei Tauben und fünf Hunden injiciert. Die Tauben erlagen, von den Hunden nur diejenigen, welche intravenös inficiert wurden, während sie die intraperitoneale Injection unter Fiebererscheinungen überstanden.

Weitere Culturversuche theilt G. Brown [43] aus dem Klebs'schen Laboratorium mit. Ein frisches Ei wurde unter antiseptischem Spray

zerschlagen und der Inhalt in ein vorher erhitztes Glas gebracht. Dieses Nährsubstrat ward alsdann mit einem kleinen Partikelchen aus dem Centrum der geschwollenen Halslymphdrüse eines an Diphtherie verstorbenen Falles inficiert. Von dieser Stammflüssigkeit wurden alsdann Nährlösungen geimpft, die, auf die Conjunctiva von Kaninchen gebracht, auf diesen eine mykotische Keratitis hervorriefen. Es zeigte sich, dass diese Flüssigkeiten, wenn ihnen vor der Verimpfung salzsaures Chinin, salicyl- oder benzoesaures Natron zugesetzt wurde und längere Zeit damit in Berührung blieb, die Fähigkeit verloren hatten, die örtliche Entzündung zu erzeugen.

Wenn auch durch diese Untersuchungen vielleicht die Anwesenheit vermehrungsfähiger und krankheitserregender Keime in den diphtheritischen Producten und Organen festgestellt war, so bot doch die Art der Gewinnung des Materiales wie der Fortzüchtung keinerlei Gewähr, dass die zu den Thierversuchen verwendeten Bacterien mit den ursprünglich vorhandenen identisch waren. Wir dürfen der constatierten Virulenz der Culturflüssigkeit umsoweniger Beweiskraft zusprechen, nachdem die bei den Thieren beobachteten Erscheinungen in gleicher Weise durch beliebige Fäulniserreger hervorgerufen werden können und keinerlei Aehnlichkeit mit den bei Diphtherie der Menschen beobachteten Symptomen boten. In dieser Beziehung liegt ein offenbarer Rückschritt gegenüber den von Trendelenburg und Oertel angestellten Thierversuchen vor. Dagegen kann man den Klebs'schen Untersuchungen das Verdienst nicht absprechen, dass sie die Anschauung von der parasitären Natur der Diphtherie und von dem Beginn derselben als einer oberflächlichen Pilzwucherung auf den Schleimhäuten gestützt und die Eigenart ihrer Krankheitserreger und der durch sie hervorgerufenen Veränderungen gegenüber der damals beliebten Vermengung mit septischen Processen vertheidigt haben.

Auch von einer anderen Seite her wurden diese Verschiedenheiten betont. Oertel hatte sich das Zustandekommen der diphteritischen Allgemeininfection in der Weise vorgestellt, dass die zunächst örtlich angesiedelten Pilze nach Art der septischen in den Kreislauf und die inneren Organe gelangen. Dem entsprechend hatte er sowohl bei seinen Thierversuchen, als bei der mikroskopischen Durchsuchung menschlicher Diphtherieleichen die Bacterien nicht nur auf und in der diphterisch erkrankten Schleimhaut, sondern auch in den inneren Organen, insbesondere den Nieren, gefunden, wo sie sich in den Harncanälchen und den Malpighi'schen Knäueln anhäufen und parenchymatöse Entzündung, capilläre Embolien der Nierenglomeruli mit Gefäßzerreißung und Bildung von Epithelcylindern hervorrufen. Auch Letzerich und Klebs fanden die

von ihnen cultivierten Parasiten in den inneren Organen. Diesen Angaben gegenüber wurde von Eberth [34], Babbe [14], Wagner [45], insbesondere aber in einer sorgfältigen, mit den neuesten Färbungsmethoden durchgeführten Untersuchung Fürbringers [46] festgestellt, dass Mikroorganismen in den Nieren Diphtheriekranker, seltene mit Sepsis complicierte Fälle ausgenommen, nicht nachgewiesen werden können. Die in den Nieren vorgefundenen Veränderungen entsprechen vielmehr denjenigen, wie sie in den toxischen Nephritiden durch ein im Blute circulierendes Gift hervorgerufen werden.

So sehen wir am Schlusse einer an ernsten, mühsamen Untersuchungen und erbitterten Discussionen reichen Periode, 20 Jahre nach den vielversprechenden Versuchen Oertels, die wichtigsten Fragen noch ungelöst, kaum von der Stelle gerückt, die Meinungen schroff und unvermittelt einander gegenüberstehen. Zwar sind, wie die Verhandlungen des im Jahre 1883 abgehaltenen medicinischen Congresses [47] zeigen, die Anschauungen der hervorragendsten deutschen Kliniker soweit geeinigt, dass sie mit wenigen Ausnahmen den örtlichen Beginn der Erkrankung und die pflanzliche Natur der Erreger annehmen; allein die Hoffnung, ein einheitliches ätiologisches Moment für die unter dem Namen Diphtherie zusammengefassten Krankheiten zu finden, war infolge der widersprechenden Resultate, welche die einzelnen Forscher bei ihren Experimenten erhalten hatten, völlig geschwunden und der Referent Gerhardt [47] drückte wohl die allgemein herrschende Ansicht aus, wenn er sagte, „dass nicht gerade eine Pilzform, sondern dass mehrere Formen Diphtherie erzeugen können und die Unterschiede der Erkrankungsformen wesentlich in diesen verschiedenen Pilzformen begründet sind". So kam es, dass der nach seinen früheren Mittheilungen etwas überraschende Befund von Klebs [91], wonach er nunmehr einen in den Membranen gefundenen Bacillus als Erreger einer zweiten Art von Diphtherie beschrieb, allerseits günstige Aufnahme fand. Wir müssen auf den Inhalt dieses Vortrages, welcher der unmittelbare Vorläufer der Löffler'schen Entdeckung ist, etwas näher eingehen.

Die Untersuchung der bei einer Diphtherieepidemie in Zürich vorgekommenen Fälle hat ihn zu dem Resultate geführt, dass es neben der früher beschriebenen eine toto coelo davon verschiedene Form von Diphtherie gibt, die mit jener nur gewisse äußere Merkmale gemein hat. Die letztere ist ausgezeichnet durch die rasche Ausbreitung der Membranen, die eine große Neigung haben, auf die Trachea überzugreifen, selbst bevor noch irgend ein erheblicher Zerfall in der Pharynxaffection eingetreten. Die Auskleidung der Trachea mit Membranen, welche sich hier bilden, muss als die wesentliche Ursache des Todes ange-

sehen werden, welcher gewöhnlich durch Erstickung herbeigeführt wird. In diesen Membranen findet man zusammenhängende Schichten von Mikroorganismen, die in der schwachen Vergrößerung eine sehr dunkel gefärbte Linie an der Oberfläche der Exsudatschicht bilden. Bei stärkster Vergrößerung zeigt sich, dass dieselbe ausschließlich aus äußerst kurzen, schmalen Stäbchen zusammengesetzt ist, die regellos in der oberflächlichen Schicht wie eingebettet in einer Gallerte liegen. Sie sind gleichmäßig lang, äußerst schmal und erreichen im ganzen kaum die Größe von Tuberkelbacillen. Eine ziemliche Anzahl derselben ist sporenhaltig und zwar befinden sich stets zwei endständige Sporen in je einem Stäbchen. In den inneren Organen und speciell in den Nieren fehlen die Stäbchen wie überhaupt gröbere anatomische Veränderungen. Die Erkrankung ist demnach klinisch wie pathologisch-anatomisch von der früher von ihm in Prag beobachteten und beschriebenen mikrosporinen Form zu trennen.

Auch die Schlüsse, die er aus diesen Erfahrungen zieht, sind beachtenswert und greifen in vielen Punkten der späteren Entwicklung unserer Kenntnisse voraus: *„Ich bin überzeugt und glaube in der That durch eine ziemlich lange Erfahrung zu dieser Annahme berechtigt zu sein, dass wir nur dann eine echte Diphtherie annehmen dürfen, wenn stäbchenförmige Bildungen in den Membranen vorkommen. In diesem Falle sind zwei Möglichkeiten vorhanden: bei der mikrosporinen Form werden wir neben den ziemlich langen, nicht sporenhaltigen Stäbchen gelbliche Mikrococcenballen vorfinden: in diesen Fällen droht eine rasch sich entwickelnde Allgemeininfection. In der bacillären Form dagegen, welche durch ihr intensives Fortschreiten auf der Schleimhaut zunächst Gefahr bringt, werden wir eine große Menge kleiner Stäbchen antreffen, welche 2—4 Sporen enthalten. Dieselben sind mit etwas Methylenblau so leicht auffindbar, dass man sich in der kürzesten Zeit von ihrer Anwesenheit überzeugen kann, so dass ich also hoffen darf, dass, wenn diese mikroskopischen Untersuchungen am Krankenbette gemacht werden, wir nicht allein zu einer sicheren Prognose kommen, sondern auch zu einer genaueren Statistik, so dass man endlich die zwei Arten der Diphtherie sicher unterscheiden wird.“*

Diese Befunde von Klebs, so richtig er sie auch beobachtet und gedeutet hatte, wurden in ihrer Bedeutung dadurch etwas abgeschwächt, dass er weder Thierexperimente noch — wahrscheinlich abgeschreckt durch den Misserfolg bei seinen früheren Untersuchungen — Culturversuche angestellt hatte, um die pathogene Bedeutung seiner Bacillen zu erweisen. Inzwischen aber hatte sich Dank dem Genius eines Robert Koch die Bacteriologie, die bis dahin mehr ein Tummelplatz phantastischer Ideen gewesen, zu einer ernsten mit sicheren Methoden und klaren Zielen arbeitenden

Wissenschaft umgewandelt und bereits die ersten Proben ihrer Leistungsfähigkeit geliefert.

Löffler, ein Schüler Kochs, damals königl. preuß. Stabsarzt, commandiert als Hilfsarbeiter zum Kaiserlichen Gesundheitsamte, hatte sich die Aufgabe gesetzt, mit Hilfe der neueren Untersuchungsmethoden, die Frage nach dem Erreger der Diphtherie nochmals in Angriff zu nehmen. Seine im II. Bande der Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte 1884 erschienene Arbeit[48], die zur Entdeckung und Reinzüchtung eines constant in den diphtherischen Membranen enthaltenen pathogenen Bacillus führte, ist die Grundlage und der Ausgangspunkt aller weiteren bacteriologischen Arbeiten auf diesem Gebiete. Mit ihr beginnt eigentlich erst das actuelle Interesse an den Resultaten der bacteriologischen Untersuchungen. Wir werden sehen, wie bei der Anwendung der neuen Methoden sich Fragen, um die sich die hervorragendsten Geister so lange vergebens bemüht, in geradezu spielender Weise lösen und wie die bis dahin so dunkle und verworrene Lehre von der Diphtherie schon nach kurzer Frist zu einem der bestgekannten und klarsten Capitel der Pathologie geworden ist. Zunächst sei hier der Inhalt der Löffler'schen Arbeit in Kürze wiedergegeben.

Wenn die Diphtherie eine durch Mikroorganismen bedingte Krankheit ist, so müssen sich bei ihr folgende drei von Koch aufgestellte Postulate erfüllen lassen:

1. Es müssen constant in den local erkrankten Partien Organismen in typischer Anordnung nachgewiesen werden.

2. Die Organismen, welchen nach ihrem Verhalten zu den erkrankten Theilen eine Bedeutung für das Zustandekommen dieser Veränderungen beizulegen wäre, müssen isoliert und rein gezüchtet werden.

3. Mit den Reinculturen muss die Krankheit experimentell wieder erzeugt werden können.

Das Untersuchungsmaterial, mittelst dessen Löffler diesen Forderungen zu genügen suchte, bestand aus den Organen von 27 jugendlichen Personen. Dieselben waren ihm zum Theile von auswärts zugeschickt worden. Nur viermal wurde direct von den Membranen diphtheriekranker Patienten abgeimpft. Die Untersuchung bestand in einer sorgfältigen Durchmusterung von Schnittpräparaten der erkrankten Theile — zur Färbung wurde alkalische Methylenblaulösung verwandt — und in Impfung auf Gelatine, Agar und Blutserum.

Es ergab sich zunächst, dass die Befunde sich wesentlich verschieden gestalteten, je nachdem es sich um echte oder die sogenannte Scharlach-Diphtherie, richtiger Pharyngitis necroticans (Henoch), handelte. Unter den 27 Fällen handelte es sich in sechs um diese fälschlich zur

Diphtherie gezählte Erkrankung. Sie waren schon anatomisch unterschieden durch das Fehlen der für Diphtherie typischen Pseudomembranen. Es fehlt das Epithel an der Oberfläche der erkrankten Schleimhaut; Substanzverluste mit graugelbem Grunde bilden das Charakteristische dieser Gruppe. Auf der entblößten Schleimhaut oder in einem spärlichen zelligen Exsudate liegen lange Ketten ziemlich großer Mikrococcen, welche sich aber nicht auf die Oberfläche beschränken, sondern in Form von keil- oder zungenartigen Haufen in das Gewebe eindringen, hinter sich Nekrose zurücklassend. Die Haufen sind umgeben von einem schmalen ungefärbten Saume und weiterhin von einer reactiven Kernwucherung. Sie dringen in die Lymphgefäße ein und verbreiten sich von dieser Eingangspforte aus bisweilen durch den ganzen Körper. Man findet sie dann wieder in den kleinsten Blutgefäßen der inneren Organe, dieselben stellenweise geradezu verstopfend.

Morphologisch mit diesen bei Diphtherie vorkommenden, identischen kettenbildenden Mikrococcen finden sich bei den verschiedensten anderen Erkrankungen, welche mit Läsionen der Schleimhäute einhergehen, so bei der Variola, Typhus, Puerperalfieber. Ueber die accidentelle Bedeutung dieser Mikroorganismen bei den erwähnten anderen Infectionskrankheiten ist niemand im Zweifel; es liegt daher nahe, auch die morphologisch identischen Formen bei der Diphtherie als Complication aufzufassen.

Dagegen fand sich bei der Durchmusterung der Schnittpräparate eine zweite Bacterienart, die schon von Klebs beschriebenen Stäbchen gerade in jenen typischen Fällen, welche sich durch das Vorhandensein dicker Pseudomembranen auf den von enorm erweiterten und prall gefüllten Gefäßen durchzogenen Schleimhäuten des Rachens, des Larynx und der Trachea charakterisieren. Man findet sie unterhalb der mit den verschiedensten Bacterienformen verunreinigten Oberfläche in einer mit Zellen durchsetzten Schicht zu kleinen Haufen angeordnet. Die folgende breite Schichte liegt den erweiterten Blutgefäßen der Schleimhaut direct auf und ist frei von Bacterien. Außer in den Membranen von Rachen, Kehlkopf und Trachea wurden sie in einem Falle noch in den Lungenalveolen gefunden, freilich neben reichlichen Mikrococcen; sie wurden völlig vermisst in den inneren Organen. Auch in einigen Fällen typischer Diphtherie konnten sie in den Membranen nicht mehr gefunden werden; es ist jedoch wahrscheinlich, dass die bacillenhaltigen Membranen kurz vor dem Tode entfernt worden waren.

Durch Aussaat auf mit Fleischwasser-Pepton-Gelatine beschickte Objectträger, sowie durch Impfung aus den unter aseptischen Cautelen eröffneten Organen erhielt Löffler aus fünf verschiedenen Fällen untereinander übereinstimmende Reinculturen der kettenbildenden Mikrococcen

sowohl aus dem Tonsillengewebe als aus den inneren Organen. In zwei Fällen handelte es sich um Scharlachdiphtherie, dreimal um typische Diphtheriefälle. Das Wachsthum der Coccen in der Gelatine ist ein ziemlich langsames in Form kleiner grauer Colonien, die sich am Rande in gekräuselte Linien auflösen. Die letzteren bestehen aus zierlichen Ketten ziemlich großer Doppelcoccen, deren jede einzelne in der Längsrichtung der Kette leicht zusammengedrückt erscheint. Einzelne Glieder fallen durch ihre Größe auf und man erkennt, dass an ihnen eine feine Quertheilung vorhanden ist. Am schönsten zeigt sich die Kettenbildung in Bouilloncultur, in welcher sie schon nach 24 Stunden kleine feingekräuselte Flöckchen in der sonst klaren Flüssigkeit bilden. Auf Blutserum erzeugen sie einen dünnen, mattglänzenden Ueberzug, ähnlich einem Cholestearinhäutchen. Auf der gekochten Kartoffel wachsen sie so langsam, dass erst nach etwa acht Tagen makroskopisch ein Wachsthum zu erkennen ist. Im ganzen verhalten sie sich den Erysipelculturen morphologisch so ähnlich, dass man sie nicht von diesen unterscheiden kann.

Die mit Reinculturen der Kettencoccen angestellten Thierversuche ergaben folgendes:

Mäuse, und zwar sowohl weiße als Feldmäuse, zeigten nur eine geringe Empfänglichkeit. Die meisten starben nach der subcutanen Einspritzung von 0·2 cm^3 einer Bouilloncultur und zeigten dann Milzvergrößerung, Oedem an der Impfstelle, Streptococcen im Blute und den inneren Organen. Bei intraperitonealer Injection entstand exsudative Peritonitis. Jedoch erwiesen sich aus anderen Fällen erhaltene Culturen als nicht pathogen. Meerschweinchen und Vögel waren refractär und es gelang weder beim Hund noch beim Affen durch Schleimhautscarificationen eine diphtherieähnliche Erkrankung hervorzurufen. Ebenso erfolglos war Verfütterung der Culturen an verschiedene Thiere. Gegenüber Kaninchen war das Verhalten ein verschiedenes. Bei subcutaner Impfung der aus Fall 6 erhaltenen Culturen trat eine Schwellung und Röthung in der Umgebung auf, ähnlich wie sie Fehleisen für seine Erysipelculturen beschrieben. Die Erkrankung blieb local beschränkt und heilte binnen wenigen Tagen unter Abschuppung. Die aus Fall 1 (Scharlachdiphtherie) erhaltenen waren nicht pathogen; die aus Fall 2 (Scharlachdiphtherie) stammenden zeigten bei subcutaner Impfung das gleiche Verhalten wie bei Fall 6 (echte Diphtherie), jedoch zeigte sich bei mehreren der ins Blut injicierten Thiere eine Erscheinung, welche an die nach Scharlach und auch nach schweren Diphtherien hin und wieder auftretenden Gelenkentzündungen erinnerte. Einige Tage nach der Injection kommt es zu Schwellung und Schmerzhaftigkeit einzelner Gelenke. Die Thiere gehen lahm, magern ab und sterben oder wurden durch Chloroform getödtet.

Die Section zeigt die erkrankten Gelenke von dicken eitrigen Massen erfüllt, in denen Streptococcen mikroskopisch wie in der Cultur nachweisbar sind.

Es haben somit auch die Thierversuche ergeben, dass sich durch wie immer geartete Impfung mit den Kettencoccen eine der Diphtherie auch nur ähnliche Erkrankung nicht erzeugen lässt und Löffler betrachtet sie daher da, wo sie in zweifellosen Diphteriefällen vorhanden sind als accidentelle Begleiter derselben, welche sich bei den außerordentlich günstigen Invasionsbedingungen derselben nicht allzu selten einstellen und zu Complicationen theils localer, theils allgemeiner Natur Anlass geben. Dass die kettenbildenden Mikrococcen beim Menschen eine diphtherieähnliche Erkrankung erzeugen können, hält er aber sehr wohl für möglich. Als Beweis dafür führt er Fall 27 an: einen mit Nasenausfluss, leichtem Belag im Halse, schließlich Larynxstenose erkrankten Säugling, der am dritten Tage nach der Operation stirbt. Die Section zeigt grauen Belag im Kehlkopf, Trachea und Bronchien, in den Lungen hämorrhagische, bronchopneumonische Herde. In Schnitten finden sich in dem der Trachea aufliegenden dünnen, zellreichen Exsudat dichte Schwärme von Mikrococcen, ebenso in den Lymphgefäßen und den pneumonisch infiltrierten Lungenpartien. Sämmtliche übrigen Organe sind frei.

Bei den zahlreichen Culturen auf Fleischwasser-Pepton-Gelatine gelang es Löffler in keinem Falle Colonien der Stäbchen zu erzielen, obwohl diese mehrfach in dem ausgesäeten Materiale enthalten waren. Erst als die Versuche mit erstarrtem Rinderserum oder besser noch einer Hammelserum-Bouillonmischung und bei Körpertemperatur angestellt wurden, zeigten sich nach Aussaat des der Schleimhaut aufsitzenden Belages (Fall Nr. 13, typische absteigende Diphtherie) schon am folgenden Tage auf allen Serumflächen zahlreiche kleine Colonien von nahezu gleichem Aussehen, die zum Theil aus denselben Stäbchenformen bestanden, die auch in dem ausgesäeten Materiale enthalten waren. Das gleiche Resultat erhielt Löffler bei Untersuchung der Membranen des Falles 12 ($1^1/_2$jähriges Kind, Pseudomembran auf der Trachea, pneumonische Herde in beiden Lungen) und bei der Impfung von den Membranen in vier typischen Diphtheriefällen. Die sämmtlichen aus den verschiedenen Fällen erhaltenen Stäbchen stimmten untereinander und in ihrer Form und Lagerung in der Membran mit den von Klebs beschriebenen Bacillen überein. Sie sind unbeweglich, theils gerade, theils leicht gebogen. Sie haben im Durchschnitt etwa die gleiche Länge wie die Tuberkelbacillen, sind aber doppelt so dick. Ihre Färbung gelingt am besten mit Methylenblau, wobei häufig die Pole stärker gefärbt erscheinen als die Mitte, woraus die Aehnlichkeit einzelner Stäbchen mit Hanteln resultiert. Zu ihrer Entwicklung bedürfen sie einer

Temperatur, welche über 20 Grad Celsius gelegen ist und alsdann wird auch auf der Gelatine ein spärliches Wachsthum unter Entstehung von Degenerationsformen constatiert. Weitaus am besten gedeihen sie auf der Blutserum-Bouillonmischung. Auf Kartoffeln findet keine sichtbare Entwicklung statt.

Bei den Thierversuchen erwiesen sich Mäuse und Ratten als immun. Meerschweinchen, denen geringe Mengen einer Cultur unter die Haut gebracht wurden, waren bereits am Tage nach der Impfung krank und boten mehr oder weniger deutliche Anschwellung an der Impfstelle; sämmtliche erlagen zwischen dem zweiten und siebenten Tage nach der Impfung. Die Section zeigte an der Impfstelle grauweißes Material, Oedem der Umgebung: in den Pleurahöhlen reichliche Mengen röthlich gefärbter Flüssigkeit. In den Lungen waren die Oberlappen und ein Theil der Unterlappen braunroth, derb, atelektatisch. Bacillen waren nur in den Belägen der Impfstelle, nicht aber in den inneren Organen nachweisbar. Ebenso sicher wie bei den Meerschweinchen, aber noch schneller, führte die Impfung mit der Bacillen-Reinculter den Tod bei kleinen Vögeln herbei. Bei Tauben entstanden bei Einreiben der Cultur in die Kehlkopf- oder Trachealschleimhaut gelbliche Belege, die sich jedoch auf die Impfstelle beschränkten. Bei subcutaner Impfung kam es zu hämorrhagischen Oedemen, bisweilen zum Tode. Bei mehreren Thieren wurden einige Wochen nach der Impfung Lähmungserscheinungen beobachtet, die an die postdiphtherischen Lähmungen erinnerten, sich jedoch in allen Fällen durch anderweitige Localerkrankungen erklärten. Aehnliche Resultate wie bei den Tauben hatten die bei Hühnern angestellten Impfungen. Kaninchen verhielten sich sehr verschieden. Injectionen ins Blut wurden selbst in großen Dosen ertragen; bei Impfungen auf Tracheal- und Conjunctivalschleimhaut kam es zur Bildung ausgesprochener Pseudomembranen und in einzelnen Fällen ebenso wie nach Muskelimpfungen zum Tode, ohne dass eine Verbreitung der Bacillen im Körper stattgefunden hätte. Es muss also hier ebenso wie bei den Todesfällen bei den Meerschweinchen ein von den Bacillen in loco produciertes und von da aus in den Körper aufgenommenes Gift als causales Moment angesehen werden.

In dem Bestreben, einen den Verhältnissen beim Menschen ähnlichen Uebertragungsmodus zu finden, impfte Löffler Culturen der Stäbchen in die vorher eröffnete Vagina von Meerschweinchen mit dem Erfolge, dass bei sorgfältiger Vermeidung jeder Epithelläsion von den sechs Thieren nur die drei jungen erkrankten. Schon am zweiten Tage waren Pseudomembranen auf der Vaginalschleimhaut zu sehen, die Umgebung der Vulva heftig entzündet. Die meisten jungen Thiere erlagen im Laufe der nächsten Tage, einzelne, ebenso wie die älteren Thiere, welche sich die Membranen durch Lecken entfernten, genasen. Löffler schließt aus

diesem Versuchsergebnis, dass kleine Verletzungen der Schleimhaut, wie sie eben bei der Vaginalimpfung junger Meerschweinchen nicht zu vermeiden sind, für die Haftung des diphtheritischen Giftes von Bedeutung sind.

Obgleich Löffler die Stäbchen in 13 mit fibrinösen Exsudationen einhergehenden Diphtheriefällen in typischer Anordnung in den Membranen nachgewiesen, obgleich er im Thierversuche die Bildung von Pseudomembranen und als Folge des von den Bacillen producierten Giftes schwere Gefäßläsionen ganz wie bei der Wirkung des diphtherischen Virus beim Menschen erhalten hatte, so hinderten ihn doch einige noch nicht geklärte Punkte, insbesondere aber der Umstand, dass er einmal im Mundschleime eines gesunden Kindes ein Stäbchen gefunden, das durchaus mit den bei Diphtherie vorhandenen übereinstimmte, daran, die von ihm gezüchteten Bacillen mit Bestimmtheit als die Erreger der Diphtherie des Menschen zu bezeichnen: *„Jedoch ist die Möglichkeit, dass die Bacillen das Virus der Diphtherie darstellen, nicht ausgeschlossen und schon diese Möglichkeit gebietet, die Untersuchungen nach den angegebenen Richtungen hin fortzusetzen.“* Die weiteren Abschnitte der Abhandlung sind Untersuchungen über die bei Thieren, Taube und Kalb, vorkommenden diphtherieähnlichen Erkrankungen gewidmet, die sich als ätiologisch verschieden von der menschlichen Diphtherie herausstellten und uns an dieser Stelle nicht weiter beschäftigen sollen.

So endete der erste groß angelegte und mit allen Hilfsmitteln der Koch'schen Methodik ausgeführte Versuch zur Entdeckung des Diphtherieerregers mit einem Misserfolg oder sagen wir richtiger nicht mit dem Erfolge, welcher einer mit so viel Fleiß und Gründlichkeit unternommenen Arbeit gebürt hätte. Löffler hatte den heute allgemein anerkannten und nach ihm benannten Bacillus in Händen; wir verdanken ihm die noch heute geübte Methode zu seiner Isolierung, die Kenntnis seiner biologischen und morphologischen Eigenschaften, nur ein Schritt trennte ihn von dem Ziele. Erst in seiner zweiten Mittheilung im Jahre 1887 hatten seine weiteren Untersuchungen ihm die Gewissheit verschafft. Indes, wenn wir auch bedauern, dass diesem Werke der natürliche Abschluss, die Krönung fehlt, so finden wir darin die Grundlinien für die weitere Entwicklung der Lehre mit solcher Klarheit vorgezeichnet, dass wir uns heute noch in diesen Geleisen bewegen. Sicherlich hat die scharfe Fragestellung, die Klarheit und Einfachheit in der Darlegung der Ziele, vor allem aber die strenge Selbstkritik, die er an seinen eigenen Befunden übte, ein wesentliches Verdienst daran, dass die nachfolgenden Arbeiten in einem sachlichen, nüchternen Tone gehalten und zu einem so übereinstimmenden Resultate gelangt sind. Auf der anderen Seite lässt sich freilich auch nicht verkennen, dass die Betonung der entgegenstehenden Schwierig-

keiten und der Mangel eines greifbaren Resultates am Schlusse einer mit soviel Mühe und Sachkenntnis durchgeführten Arbeit gerade die deutschen Forscher lange vor einer Wiederaufnahme der Untersuchungen abgeschreckt hat.

Die nächstfolgenden Angaben über das Vorkommen der Bacillen stammen von Babes 1886 [49], der dieselben in sechs Fällen von Rachendiphtherie, acht Fällen von croupöser Laryngitis, dreimal bei Diphtherie nach Masern und je einmal bei Scharlachdiphtherie und Diphtherie der Conjunctiva nachwies. Sörensen [50] hat sie unter zehn Fällen siebenmal aus den Croupmembranen der Trachea isoliert. Löffler [51] selbst theilt im April 1887 die Ergebnisse seiner weiteren Untersuchungen über die Diphtheriebacillen mit. Er hat in zehn weiteren frisch, d. h. in den ersten 24 Stunden nach Beginn der Erkrankung untersuchten Fällen seine Stäbchen nachgewiesen und bezeichnet dieselben nunmehr mit Bestimmtheit als die Erreger der Diphtherie. Vorsichtiger äußert sich v. Hofmann [52], der in sechs unter acht untersuchten Diphtheriefällen einen mit dem Löffler'schen identischen Bacillus züchten konnte. Hochbedeutsam für die Entwicklung der weiteren Forschungen war die Mittheilung von Roux und Yersin [53] aus dem Institut Pasteur nicht so sehr durch die Zahl der untersuchten (15) Fälle als durch die daran geknüpften biologischen Studien. D'Espine [54] hat schon in seiner ersten Mittheilung für 14 Diphtheriefälle den Nachweis des Löffler'schen Bacillus erbracht. In der Fortsetzung seiner Untersuchungen gemeinsam mit Marignae [55] berichtet er über eilf Fälle, in welchen er den Löffler'schen Bacillus aus den Membranen in Rachen, Kehlkopf und Bronchien isolierte.

Von besonderem Interesse sind die Untersuchungen von Kolisko und Paltauf [56], die in circa 50 Fällen der verschiedenen Formen der Erkrankung: Nasen- und Rachendiphtherie, begleitenden oder selbständigen Croup des Larynx und der Trachea, den Bacillus nachgewiesen haben. Es folgen mehrere Mittheilungen von klinischer Seite von Zarniko [57] aus der Kieler medicinischen Klinik 20 Fälle, Ortmann [58] aus der Königsberger Klinik 15 Fälle: eine in Horn ausgebrochene Epidemie, wobei von 1000 Einwohnern 19 erkrankten und 34 Percent der Erkrankten starben, gab Spronck und seinen Schülern [59] Gelegenheit, in sieben untersuchten Fällen jedesmal den Befund des Löffler'schen Bacillus mit seinen charakteristischen Eigenschaften zu bestätigen.

Meine eigenen Arbeiten auf diesem Gebiete begann ich im Sommer des gleichen Jahres und hatte bis November 22 Fälle von epidemischer Diphtherie untersucht [60]. Bei 21 derselben konnte der virulente Löffler'sche Bacillus nachgewiesen werden. In dem einzigen Falle mit negativem Befunde handelte es sich um eine chronische fast schon abgelaufene Diphtherie.

Im Jahre 1890 berichtet Löffler [61] wiederum über weitere Untersuchungen Diphtheriekranker (im ganzen 21 Fälle), welche ausnahmslos

die Anwesenheit des Bacillus ergaben, und Spronck[62] über den gleichen Befund bei sieben Fällen einer in Limburg aufgetretenen Epidemie. Beck[63] hat 52 Fälle von Rachendiphtherie untersucht, Klein[64 u. 65] 22, dabei jedoch einige Abweichungen seiner Bacillen von den bisher geschilderten gefunden. Tangl[66], der selbst den Löffler'schen Bacillus in 18 Fällen nachgewiesen, stellt in den Arbeiten aus dem pathologischen Institut in Tübingen 1891[67] die bis dahin vorliegenden Untersuchungen zusammen, wonach unter 473 Diphtheriefällen 450 einen positiven Bacillenbefund ergeben hatten. Diesen wären noch hinzuzufügen acht von Welch und Abbott[68] und 12 von Prudden[69] in Amerika untersuchte, 12 von Lefevre[70], sowie 22 Fälle, deren von Brieger und Fraenkel[71] in ihrer Arbeit über Bacteriengifte Erwähnung gethan wird, sämmtlich mit positivem Resultate.

Von da an stellt sich eine bemerkenswerte Aenderung bezüglich des Percentsatzes der positiven Bacillenbefunde ein. Bis zu diesem Zeitpunkte waren die Untersuchungen in erster Linie von Seiten der pathologisch-anatomischen und bacteriologischen Institute, nur ausnahmsweise von Klinikern ausgeführt worden, da es zunächst darauf ankam, die Richtigkeit unserer Vorstellungen über die Aetiologie der Diphtherie durch den constanten Bacillenbefund zu erweisen oder Material zum Zwecke biologischer Forschungen zu gewinnen.

Erst nachdem dies durch die überwältigende Zahl der an den verschiedensten Orten angestellten Untersuchungen an typischen Diphtheriefällen erwiesen und zugleich der Wert der bacteriologischen Untersuchung für die rasche und sichere Erkennung der Krankheit festgestellt war, begann man von Seite der Kliniker die neue Methode zur Prüfung unserer derzeitigen Vorstellungen über den klinischen Begriff der Diphtherie zu verwerten und die auf die Isolierabtheilungen aufgenommenen Kinder systematisch zu untersuchen. Es stellte sich dabei die nach den einleitenden Bemerkungen über den Wandel des Diphtherie-Begriffes nicht mehr überraschende Thatsache heraus, dass es selbst bei der größten Sorgfalt und Erfahrung nicht zu vermeiden ist, dass der nach den bisher bekannten klinischen Merkmalen urtheilende Arzt eine nicht unbeträchtliche Zahl von erkrankten Kindern fälschlich als diphtheriekrank bezeichnet, und dass wahrscheinlich auch umgekehrt eine nicht geringe Zahl von Patienten, die an leichteren diphtherischen Erkrankungsformen leiden, nicht als solche erkannt und behandelt werden. Was den letzteren Punkt betrifft, so habe ich in meiner früheren Mittheilung[60] zuerst das Vorhandensein von Diphtheriebacillen auf einfach katarrhalisch entzündeten Rachenschleimhäuten der Diphtheriereconvalescenten oder auch sonst gesunder Personen nachgewiesen und damit die von Trousseau, Gerhardt, Jacoby u. a. angenommene Existenz einer „diphtherischen

Angina" in exacter Weise constatiert. Weitere diesbezügliche Angaben darüber liegen von Koplick[72] und Feer[73] vor.

Genauere Angaben besitzen wir betreffs des umgekehrten Falles, in welchem mit membranösen Rachenentzündungen erkrankte Kinder in die Diphtherieabtheilung aufgenommen und dort behandelt wurden. Die erste Mittheilung darüber verdanken wir der an praktischen und klinischen Gesichtspunkten so reichen dritten Mittheilung von Roux und Yersin[53], welche in der Zeit vom 11. April bis 26. Mai 1890 bei den auf dem Diphtheriepavillon des Hospital des enfants malades (Rue de Sèvres) aufgenommenen Kinder die bacteriologische Untersuchung ausführten. Unter den 80 untersuchten Kindern fanden sich Diphtheriebacillen nur bei 61. In der Zahl der 19 fälschlich als Diphtherie bezeichneten Fälle bestand dreimal eine über Mandeln und Uvula ausgedehnte Membranbildung, welche durchaus mit der bei typischer Diphtherie beobachteten übereinstimmte; doch endeten diese wie alle anderen dieser Gruppe angehörigen Fälle mit Genesung. Die Untersuchungen wurden fortgesetzt von Morel[73], der unter 86 Fällen nur 66mal die Diagnose bestätigt fand; endlich in der neuesten Arbeit von Martin[74], welcher der Beschreibung dieser diphtherieähnlichen Erkrankungen seine besondere Aufmerksamkeit zugewendet hat. Er hat im Laufe von 5 Monaten 200 in den Diphtheriepavillon aufgenommene Patienten untersucht und fand darunter:

nicht diphtherische Anginen	43
diphtherische Anginen	69
nicht diphtherischer Croup	29
diphtherischer Croup	59
	200

somit unter 200 Fällen nur 128 wirkliche Diphtherien.

Eine Zusammenstellung aus der unter Leitung Professor Pruddens stehenden Diphtherieabtheilung im William Parker-Hospital in New-York von W. H. Park[75], ergab einen noch geringeren Percentsatz, indem unter 159 Fällen von pseudomembranöser Rachenentzündung der Diphtheriebacillus gar nur 54mal gefunden wurde. Doch dürften diese Zahlen mit denen der Franzosen nicht wohl vergleichbar sein. Von deutscher Seite liegt bis jetzt nur eine ähnliche Untersuchungsreihe von A. Baginsky[76] aus dem Kaiser und Kaiserin Friedrich-Krankenhause vor. Unter 154 der Prüfung unterworfenen Fällen wurde 118mal die Anwesenheit des Diphtheriebacillus constatiert. Ritter theilt in der anschließenden Discussion mit, dass er unter 52 diphtherieverdächtigen Fällen bei 37 Diphtheriebacillen gefunden habe, bei 15 keine. Doch handelt es sich hier um ambulatorisches Material. Stellen wir die bisher vorliegenden Berichte aus Spitälern, in ähnlicher Weise wie dies Tangl gethan, zusammen, so finden wir:

	Zahl der klinischen Fälle.	davon mit Bacillen
Roux und Yersin (Paris)	80	61
Morel (Paris)	86	66
Martin (Paris)	200	128
Park (New-York)	159	54
Baginsky (Berlin)	154	118
	679	427 = 62%

Die Ursache der großen Verschiedenheit dieser Zahlenverhältnisse gegenüber den früher von Tangl zusammengestellten, liegt darin, dass es sich bei diesem wesentlich um ausgewählte typische Fälle von Diphtherie handelt, während hier die ganze Masse der klinisch als Diphtherie oder diphtherieverdächtig bezeichneten Fälle der Berechnung zugrunde liegt. Es darf uns dies selbstverständlich an der ätiologischen Bedeutung des Löffler'schen Bacillus und an dem Grundsatze, eine Erkrankung nur dann als Diphtherie zu erklären, wenn der Bacillus bei ihr nachgewiesen ist, nicht irre machen. Dies geht auch aus dem klinischen Verlaufe und dem Ausgang der Fälle hervor, der bei den beiden Gruppen ein ganz verschiedener war. In derjenigen, bei welcher der Diphtheriebacillus gefunden worden war, betrug die Mortalität gegen 50 Percent, während in der anderen Todesfälle nur ausnahmsweise infolge von Complicationen oder bei ganz jungen Kindern vorkamen.

Im übrigen ist es nicht ausgeschlossen, dass auch diese Zahlen noch Correcturen erfahren werden. Der Wert der imposanten Zahlen schwindet erheblich, wenn man bedenkt, dass bei solchen Massenuntersuchungen die Genauigkeit und die ausgiebige Prüfung jeder einzelnen Cultur nothwendig leiden muss. So lange wir eben noch keine entscheidenderen und bequemeren Merkmale zur sicheren Erkennung des Diphtheriebacillus besitzen als heute und des Thierexperimentes nicht entrathen können, sind derartige Untersuchungen nicht nur mühsame und langwierige, sondern auch eine recht kostspielige Sache. Auch ist bei den negativen Fällen auf die Thatsache, dass der Diphtheriebacillus frühzeitig aus den Membranen verschwinden und das Feld anderen Bacterien überlassen kann, noch viel zu wenig Rücksicht genommen.

Indem nunmehr der Befund des Löffler'schen Bacillus als beweisend für die diphtheritische Natur der Erkrankung betrachtet wurde, suchte und fand man denselben auch in anderen mit Pseudomembranbildung einhergehenden Processen, deren Zugehörigkeit zur Diphtherie bisher unsicher oder unbekannt war. So constatierte Concetti [78] die Anwesenheit derselben in 16 von ihm untersuchten Croupfällen und in einem Falle von Rhinitis pseudomembranacea [79]; Stamm [80] fand ihn gleichfalls in vier Fällen der letzteren Erkrankung; E. Fraenkel [81] hat vier Fälle primären Larynxcroups mit positivem Erfolge untersucht. Brunner [82] fand

Diphtheriebacillen in Wunden der äußeren Haut, C. Fraenkel[83] auf der normalen und erkrankten Conjunctiva. Wir müssen betreffs dieser in erster Linie den Kliniker interessierenden Funde auf einen späteren Abschnitt dieser Arbeit verweisen.

Indes mit dem Nachweise des Löffler'schen Bacillus ist die bacteriologische Durchforschung des Diphtheriekranken noch keineswegs abgeschlossen. Schon Löffler hat gezeigt, dass neben den Diphtheriestäbchen zahlreiche andere Mikroorganismen in den Membranen und insbesondere den oberflächlichen Schichten derselben vorhanden sein können. Weitaus am wichtigsten unter diesen sind die von ihm ausführlich beschriebenen kettenbildenden Mikrococcen, die sich auch in den tieferen Schichten der Membranen und in dem unten liegenden Schleimhautgewebe sowie in manchen Fällen im Blute und den inneren Organen der Kranken finden. Obgleich denselben krankheitserregende Eigenschaften für Mäuse und Kaninchen zukommen, erkannte Löffler sie doch von Anfang an als secundäre Eindringlinge und als nicht betheiligt am diphtherischen Process.

Spätere Autoren haben dann das häufige, fast constante Vorkommen dieser Streptococcen bei Diphtherie, insbesondere des Rachens und bei gewissen entzündlichen Complicationen derselben, bestätigt: so ich selbst in meiner ersten Mittheilung[60], Beck[63], der nur in einem Falle (Nr. 44) die Streptococcen vermisste, Roux[53], Barbier[84], Martin[75], Prudden[85], Prudden und Northrup[86], Schweighofer[87], Troje[88], Koplick[72], Goldscheider[89] u. a. m. Alle sind darüber einig, dass seine Anwesenheit von ungünstigem Einflusse auf den Verlauf der Krankheit ist.

Sehr viel seltener wurde der sonst so häufig vorkommende Staphylococcus pyogenes bei Diphtherischen angetroffen. Zarnikow[57] und Schweighofer[87] fanden ihn je einmal im Blute und den Organen. Häufiger beobachtete ihn Beck[63] bei seinen sorgfältigen Untersuchungen. Martin[75], der einen kleinen die Gelatine nicht verflüssigenden Coccus als häufigen Erreger der fälschlich für Diphtherie gehaltenen pseudomembranösen Rachen- und Kehlkopferkrankungen bezeichnet, fand unter seinen 200 Fällen 7, in denen dieser Coccus neben den Diphtheriebacillen vorhanden war. 6 derselben sind geheilt, nur ein schwaches zweijähriges Kind erlag einer intercurrenten Diarrhöe. Die Anwesenheit dieses Coccus neben dem Diphtheriebacillus gestattet also eine günstige Prognose. Handelt es sich dagegen um den Staphylococcus pyogenes albus, so verläuft die Erkrankung ernster. Außer diesen traf ich wiederholt eine dem Bacterium coli sehr ähnliche Art von Kurzstäbchen in den Membranen sowie in den Organen an: ferner einen wohl mit dem Fraenkel-Weichselbaum'schen Pneumococcen identischen Kapselcoccus in solchen Membranen, die durch ihre besondere Dicke und speckigen Glanz auffielen.

Eine verzweigte Bacterienart, den Cladothricheen oder Streptothricheen zugehörig, fand sich zeitweise außer in den Membranen auch auf den katarrhalisch entzündeten Schleimhäuten der Luftwege und des Rachens. Ein erkennbarer Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung schien ihr jedoch nicht zuzukommen. Ich behalte es mir für den zweiten Theil dieser Studie vor, das Vorkommen und die Bedeutung dieser Misch- und Secundärinfectionen ausführlicher zu besprechen.

Meine Untersuchungen über Diphtherie begann ich im Sommer 1889 zur Zeit, als ich noch Assistent an der unter Leitung Professor v. Rankes stehenden Kinderklinik in München war. Die dort ausgeführten Untersuchungen sind bereits an anderer Stelle veröffentlicht, seien jedoch hier nochmals in Kürze angeführt. Dazu kommt die Untersuchung von 93 weiteren Fällen, die ich seit meiner Uebersiedlung nach Graz ausgeführt. Die geringe Zahl erklärt sich einmal daraus, dass das Vorkommen der Diphtherie in Graz ein sehr viel selteneres zu sein scheint als in den mehr nördlich gelegenen Städten. Die Untersuchungen wurden zum Theil in der Klinik, größtentheils aber in den Räumen und mit den Hilfsmitteln des Institutes für experimentelle Pathologie ausgeführt. Ich wiederhole an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank für die Unterstützung, die mir mein hochverehrter College, Professor Klemensiewicz, zutheil werden ließ. Nachdem ich selbst alle Arbeiten persönlich ausführte, war es unvermeidlich, dass während der Ferien, zu Zeiten, wo ich besonders in Anspruch genommen war oder wenn zufälligerweise die Nährböden ausgegangen, die Untersuchung einzelner Fälle mittels des Culturverfahrens unterblieb. Dieser Nachtheil wird indes wohl dadurch ausgeglichen, dass sowohl die klinische Beschreibung als die Darstellung der bacteriologischen Befunde von einem durchaus einheitlichen Standpunkte erfolgte und eine größere Sicherheit in Bezug auf die erhaltenen Resultate gewährleistet, als wenn sie den jeweils wechselnden Assistenzärzten der Diphtheriestation übertragen worden wäre. Wenn auch die Methodik der Untersuchung schon eine relativ einfache und sichere geworden, so gibt es doch noch der Fehlerquellen genug, die den Ungeübten zu Trugschlüssen verleiten können und auch an principiellen Fragen, die Grundlagen der bacteriologischen Diagnostik betreffend, fehlt es nicht, wie die Controverse betreffs der Stellung des Pseudodiphtheriebacillus beweist. Solange solche Fragen noch unentschieden, scheint es mir nicht genügend, wenn man glaubt, mit dem Nachweis diphtherieähnlicher Stäbchen in der Blutserum-Cultur oder im mikroskopischen Bilde die Diagnose der echten epidemischen Diphtherie in einwandfreier Weise festgestellt zu haben. Dadurch wird die Angelegenheit nicht über den schon vor Jahren erreichten Standpunkt hinaus gefördert.

Bei der Auswahl der zu untersuchenden Fälle gieng ich in der Weise vor, dass ich mich mit Vorliebe mit den zweifelhaften, leichten

und in Heilung übergehenden Formen beschäftigte. Die Diagnose der mit typischen Membranen im Rachen beginnenden und durch Absteigen nach den Bronchien tödtlich verlaufenden Erkrankungen kann füglich auch ohne culturellen Nachweis nicht bezweifelt werden. Sehr viel schwieriger ist die Erkenntnis der Natur jener Fälle, in welchen die charakteristischen klinischen Erscheinungen fehlen und der Ausgang ein günstiger ist. Ich glaube, dass viele derselben ohne bacteriologische Untersuchung nicht mit Sicherheit zu erkennen sind, und dass der geübte klinische Beobachter, wenn er auf diesen Behelf verzichtet, viel leichter zu wenig als zu viel Fälle von Diphtherie diagnosticieren wird.

Noch nach einer anderen Seite hin bieten gerade die in Heilung ausgehenden Fälle Material zu interessanten Untersuchungen, insoferne es nämlich durch fortlaufende bacteriologische Untersuchung des an der Oberfläche befindlichen Krankheitsherdes möglich ist, das Verhalten der Bacillen während des ganzen Krankheitsverlaufes, ihre Beziehungen zu den einzelnen klinischen Symptomen zu studieren und diejenigen Umstände zu erforschen, welche, abgesehen von der Anwesenheit der Bacillen, den Verlauf der Krankheit bestimmen und schließlich trotz derselben zu einem günstigen Ausgange führen. Man wird zugeben, dass wir bei keiner anderen Allgemeininfection des Menschen so günstige Bedingungen für das Studium dieser Verhältnisse vorfinden, nachdem hier die Krankheitserreger, an die Körperoberfläche gebunden, mittels Cultur jederzeit leicht nachweisbar und auch die Art, in welcher die Bacterien den Organismus schädigen und wie dieser auf die Wirkung derselben reagiert, wenigstens zum Theile bekannt und übersehbar ist. Für das der modernen klinischen Medicin eigenthümliche Bestreben, das Wesen der Infectionskrankheiten, den Mechanismus des Erkrankungs- und Heilungsvorganges zu erforschen, stellt das Studium der Diphtherie das classische Object dar.

Die experimentelle Forschung hat dies längst erkannt und die glänzenden Resultate, zu denen Behring, Wernicke, Aronson u. a. in der Lehre von der Immunität und der Immunisierung gelangt, sind größtentheils aus dem Studium der durch den Diphtheriebacillus bei Thieren hervorgerufenen Erkrankungen erwachsen. Es ist Aufgabe der Kliniker, durch eine gleich intensive Durchforschung des erkrankten Menschen einen tieferen Einblick in die Pathogenese der menschlichen Diphtherie und damit zugleich der ihr verwandten toxischen Infectionskrankheiten überhaupt zu gewinnen und es steht zu erwarten, dass dieselbe nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch verwertbare Früchte tragen wird, indem aus der Kenntnis der die Wirkung der Bacterien hemmenden oder begünstigenden Bedingungen sich unmittelbar die Indication

für die künstliche Herbeiführung, respective Beseitigung derselben ergeben wird.

In meiner ersten Mittheilung habe ich zunächst das zeitliche Verhältnis der Bacillen zu den Krankheitssymptomen ins Auge gefasst und bin damals zu dem seitdem vielfach bestätigten Resultate gelangt, dass die Bacillen schon vor der Bildung und noch nach dem Schwunde der Membranen, und zwar in vollvirulentem Zustande auf der Schleimhaut nachweisbar sind. Es war damit erwiesen, dass der Heilungsvorgang nicht durch das Verschwinden oder die Vernichtung der Bacillen oder durch eine Abschwächung ihrer pathogenen Eigenschaften sondern durch „eine im Laufe der Erkrankung selbst erworbene locale Immunität der Gewebe gegenüber dem diphtherischen Gifte" (Festschrift S. 327) hervorgebracht ist. In der vorliegenden Studie habe ich es mir zur besonderen Aufgabe gemacht, den Einfluss zu studieren, welchen die Schwankungen in der Virulenz der in der Natur vorkommenden Diphtheriebacillen, die Disposition des Individuums, endlich die neben den Diphtheriebacillen noch vorhandenen Mikroorganismen auf den Verlauf der Krankheit haben.

Ich lasse im Folgenden die ausgeführten Untersuchungen in tabellarischer Zusammenstellung folgen. Als Eintheilungsprincip habe ich die übliche Trennung in primäre und secundäre Formen beibehalten und die ersteren nach der Localisation, die letzteren nach der Art der vorausgegangenen Erkrankung gegliedert. Im übrigen entspricht die Aufzählung derselben der zeitlichen Reihenfolge. Die ersten, mit einem Sternchen versehenen Fälle wurden noch in München in dem unter Leitung von Professor Emmerich stehenden Laboratorium des hygienischen Institutes untersucht.

Zum Verständnis der Tabelle schicke ich voraus, dass die Untersuchung stets mittels Ausstrich auf Blutserumröhren, zumeist Löffler'scher Mischung, geschah. In den meisten Fällen wurde nur die Oberfläche der Membranen mit der geglühten Platinnadel berührt, in anderen wurden ganze Membranstücke oder Theile derselben nach vorgängiger Abspülung mit sterilem Wasser oder Borsäurelösung auf dem Serum ausgebreitet. Letzteres geschah regelmäßig, wenn überdies noch Agar (Ag.) oder Gelatineplatten (Gel.) gegossen wurden. L. B. C. bedeutet Löfflerbacillencolonien. Die Schätzung der Zahl ist freilich, da die Menge des verimpften Materiales sich jeder Berechnung entzieht, eine recht willkürliche. Str. = Streptococcen, Sta. = Staphylococcen, Ks. c. = Kapselcoccen. T. V. ist Thierversuch, ein nebenstehendes † gibt den Tod des Versuchsthieres an. Festl. bedeutet die Gelatine festlassende, verfl. dieselbe verflüssigende Bacterien. Bei Diphtheriebacillen wurden stets Meerschweinchen, bei Kapselcoccen ausschließlich weiße Mäuse als solche benützt. Die hinter dem Kreuz folgende Zahl gibt die Zeit an, welche zwischen der Impfung und dem Tode verstrichen. R. = Rachen, Tr. = Trachea. Die Angabe Tracheotomie oder Intubation 14. bis 19. März bedeutet, dass die Canüle, respective Tube, solange gelegen und mit letzterem Tage entfernt wurde. Amb. (Ambulatorium) ist bei jenen Patienten bemerkt, welche nicht in die Klinik aufgenommen, sondern nur in der Ordinationsstunde gesehen wurden.

A.

PRIMÄRE DIPHTHERIEN.

I. Rachen-

	Name	Alter	Dauer d. Erkrankung	Eintritt	Localbefund	Impfung
1*	H. L.	8 J.	1 Tag	24. Mai 1889	Confluierende Beläge auf der rechten Tonsille.	25. Mai
2*	R. E.	4 J.	1 Tag	21. Juni 1889	Schmierige Beläge auf den Tonsillen.	22. Juni
3*	Sp. G.	$1^3/_4$ J.	3 Tge.	25. Juli 1889	Beläge auf Tonsillen, später auch auf Lippe, Nase und Wange.	29. Juli
4*	M. S.	$2^1/_2$ J.	—	1. August 1889	Dünne, streifenförmige Beläge auf den Tonsillen.	2. August
5*	Sch. H.	6 J.	3 Tge.	10. Oct. 1889	Disseminierte Flecke in den Lacunen.	11. Oct.
6*	M. G.	6 J.	2 Tge.	27. Oct. 1889	Auf beiden Tonsillen scharf begrenzte weiße Beläge.	29. Oct.
				31. Oct.	Nur noch in den Lakunen fibrinöse Einlagerungen.	31. Oct.
				3. Nov.	Beläge verschwunden.	3. Nov.
				5. Nov.	Euphorie, geringe Röthung der Schleimhaut.	5. Nov.
				8. Nov.	Rachenschleimhaut normal.	8. Nov.
7*	D. M.	7 J.	1 Tag	22. Nov. 1889	Auf der rechten Tonsille ein grauweißer confluierender Belag.	23. Nov.
				27. Nov.	Belag hat auf die Gaumenbögen übergegriffen.	27. Nov.
8	G. Ch.	7 J.	1 Tag	11. Nov. 1889	Weiße confluierende Beläge auf beiden Tonsillen.	13. Nov.

Diphtherie.

Tabelle I.

Impfresultat	Temperatur	Lymphdrüsen	Toxische Symptome	Erfolg, resp. Todesurs.
Zahlr. L. B. C. T.V. †	Fieber bis 39°	Lymphdrüsen-schwellung	Vorübergehende Albuminurie	6. Juni geheilt
Zahlr. L. B. C. T.V. †, Str.	Fieber bis 39·6°	Oedem der Halsgegend	Starke Albuminurie	† 23. Juni Sepsis.
Zahlr. L. B. C. T.V. † Bact. col.	Fieber bis 40°	Lymphdrüsen-schwellung	Starke Albuminurie, Oedeme	† 13. August Nephritis.
Zahlr. L. B. C.	Fieber bis 40°	—	Albuminurie	25. August geheilt.
Spärl. L. B. C. Sta.	Fieber kurzdauernd bis 38·9°	—	Geringe Albuminurie	15. October geheilt.
Zahlr. L. B. C. T.V. † daneben Str.	Fieber bis 40·3°	—	0	8. November geheilt.
Zahlr. L. B. C. T.V. †				
Spärl. L. B. C.				
Keine L. B. C. Gel., zahlr. Str., flockiger Bodensatz auf Bouillon				
Keine L. B. C. Gel., zahlr. Str.				
Spärl. L. B. C.	Fieber (Herpes labialis)	—	0	3. December geheilt.
Zahlr. L. B. C. T.V. †				
Zahlr. L. B. C.	Fieber bis 39·8°, sinkt dann rasch	—	0	21. November geheilt.

	Name	Alter	Dauer d. Erkrankung	Eintritt	Localbefund	Impfung
9	Loderer F.	$4^1/_2$ J.	—	9. April 1891	Theils disseminierte, theils confluierende Flecke auf beiden Tonsillen. (Hausinfection.)	21. April
					Bei weiteren Impfungen am 23., 26., 27. u. 29. April wurden keine L. B. C. gefunden, wohl aber sehr zahlreiche, die Gel. festl., üppig sich entwickelnde Sta., einzelne Str.	
10	Freitag M.	2 J.	—	13. April 1891	Disseminierte Beläge auf beiden Tonsillen. (Hausinfection.)	20. April
				23. April	Beläge noch getrennt, an einigen Stellen deutliche Confluenz.	21. April
				25. April	Beläge verschwunden.	25. April
				5. Mai	Pneumonia crouposa, neuerdings kleine lacunäre Auflagerungen auf den Tonsillen.	5. Mai
				9. Mai	Pneumonia abgelaufen, Beläge verschwunden.	9. Mai
				11. Mai	Nur mehr geringe Röthung im Rachen.	11. Mai
11	Schewel A.	$1^1/_2$ J.	—	21. April 1891	Dicke confluierende, schmierige Beläge auf b. Tons., Uvula u. Gaumenbögen. Ausfluss aus der Nase. (Hausinf. der chirurg. Abth.)	24. April
12	Lequard J.	4 J.	—	30. Juni 1891	Dicke, grauweiße, schmierige Beläge auf b. Tons. Ausfluss aus der Nase. (Hausinf. der chirurg. Abth.)	30. Juni
13	Marie, Wärterin	28 J.	—	29. Dec. 1890	Beläge auf beiden Tonsillen.	29. Dec.

Tabelle I.

Impfresultat	Temperatur	Lymphdrüsen	Toxische Symptome	Erfolg, resp. Todesurs.
Einzelne L. B. C. T. V. †	Fieber	0	0	29. April geheilt.
Zahlr. L. B. C. mikr. wie in Cultur nahezu rein, Gel. Str.	Fieber	0	0	25. April geheilt.
Zahlr. L. B. C. Ks. c.				
Zahlr. L. B. C. festl. Sta.				
Einzelne L. B. C. festl. Sta.				
Keine L. B. C.				
Keine L. B. C. zahlr. festl. Sta.				
Spärl. L. B. C. T. V. † Str.	Hohes Fieber zwischen 39 bis 40°	Diffuse Schwellung der Seitentheile des Halses	Albuminurie, Benommenheit	† 27. April, Sepsis, Herzlähmung.
Zahlr. L. B. C. Str.	Fieber	Diffuse Schwellung der Seitentheile des Halses	Albuminurie	† 3. Juli, Sepsis, Herzlähmung.
Zahlr. L. B. C. T. V. †, Sta.	?	0	0	geheilt.

	Name	Alter	Dauer d. Erkrankung	Eintritt	Localbefund	Impfung
14	Gerschack A.	8 J.	1 Tag	4. Jänner 1891	Dicker, weißer, confluierender Belag auf beiden Tonsillen.	4. Jänner
15	Gerschack Fr.	4 J.	1 Tag	4. Jänner 1891	Auf der rechten Tonsille confluierender Belag, l. nur einzelne Streifen.	4. Jänner
16	Sadjak J.	7 J.	Amb.	5. Juli 1891	Linsengroßer, scharf begrenzter Belag auf der linken hypertrophischen Tonsille.	5. Juli
17	Guba J.	5 J.	1 Tag	31. Oct. 1891	Auf der rechten Tonsille ein dicker auf Gaumen und Uvula übergreifender Belag.	3. Nov.
					Anwendung des Sublimatspray; Impfungen am 4., 5., 6., 7. u. 17. Nov. ergaben bezüglich L. B. C. negatives Resultat.	
				17. u. 20. Nov.	Kein Belag nur geringe Röthung im Rachen.	17. u. 20. Nov.
				20. Dec.	Angina catarrhalis	20. Dec.
18	Sulzberger G.	$2^1/_2$ J.	5 Tge.	27. Nov. 1891	Auf beiden Tonsillen ein circumscripter, confluierender Belag.	28. Nov.
19	Pollak F.	8 J.	2 Tge.	27. Dec. 1891	Disseminierte nur an einer Stelle confluier. Beläge.	28. Nov.
					Anwendung des Sublimatspray; in den Impfungen vom 29. und 30. December fehlen die L. B. C.	

Tabelle I.

Impfresultat	Temperatur	Lymphdrüsen	Toxische Symptome	Erfolg, resp. Todesurs.
Zahlr. L. B. C.	Fieber bis 39·6°, dann um 38° bis 12. Jänner	Geringe Schwellung	—	26. Jänner geheilt.
Zahlr. L. B. L. T. V. †, Sta.	Fieber bis 40·3° 4 Tage dauernd	0	—	26. Jänner geheilt.
Zahlr. L. B C. T. V. †	?	—	—	7. Juli geheilt.
Zahlr. L. B. C. T.V. † Str.	Mäßiges Fieber durch 6 Tage. einmal bis 40 2° ansteigend	Geringe Drüsenschwellung, später Vereiterung, im Eiter Str.	Starke Album., Herzdilatation, Pulsarythmie, diphtherische Lähmung	26. Dec. geheilt
Einzelne L. B. C. Str., große Sta.				
Keine L. B. C., zahlr. verschied. Coccen	Zweitägiges Fieber bis 38·5°			
Zahlr. L. B. C.	Fieber bis 39°	0	Starke Album., Unruhe, Pulsverlangsamung	† 2. Dec. Herzlähmung
Zahlr. L B. C. rein	Geringes Fieber durch 9 Tage	Geringe Drüsenschwellung	Starke Album., Gaumen- und Accommodationslähmung	8. Jänner 1892 geheilt

	Name	Alter	Dauer d. Erkrankung	Eintritt	Localbefund	Impfung
20	Enzi J.	5 J.	3 Tge.	26. Jänn. 1892	Auf r. Tonsille und Gaumenbogen confl. Belag. Nasendiphtherie.	27. Jänn.
					Auswischen des Rachens m. Sublimatschwämmen. Impf. am 28. Jänn. u. 5. Febr. 1892 negativ.	
21	Roschanz E.	20 W.	4 Tge.	17. Febr. 1892	Auf beiden Tonsillen 4—5 isolierte weiße Flecken	18. Febr.
22	H. Ch.	9 J.	Amb.	26. Mai 1892	Dicke weiße Auflagerung auf der hinteren Rachenwand.	26. Mai
23	Schrumpf I.	6 J.	1 Tag	1. Juli 1892	Confluierender Belag auf der r. Tonsille, links nur ein kleiner Fleck.	1. Juli
24	Lariseggar J.	9 J.	3 Tge.	27. Nov. 1892	Dicke knorpelharte Membran auf den stark geschwellten Gaumenbögen. Penetranter Fötor ex ore.	28. Nov.
25	Sassenberg A.	5 J.	8 Tge.	9. März 1893	Gelatinöser Belag auf beiden Tonsillen das Zäpfchen einscheidend.	10. März aus R.
				12. März	Nach Anwendung von Eisenchloridspray.	12. März
				14. März	Von Eisenchlorid braungefärbte Membran.	14. März aus R.
26	Thalmann J.	13 J.	1 Tag	20. April 1893	Schmierige weiße Auflagerungen auf den Tonsillen und den Seitentheilen der Uvula.	22. u. 23. April
27	Worinz K.	$2^1/_2$ J.	6 Tge.	14. Oct. 1893	Leicht ablösbare Beläge auf beid. Tonsillen u. Uvula.	15. Oct.
					Desinfection mit Sublimatschwämmen.	16. Oct.

Tabelle I.

Impfresultat	Temperatur	Lymphdrüsen	Toxische Symptome	Erfolg, resp. Todesurs.
Zahlr. L. B. C.	Fieber bis 39°, dann abnehmend durch 14 Tage	Geringe Drüsenschwellung	Starke Album.	14. Februar geheilt
L. B. C ?	Fieber über 40°	0	?	19. Februar geheilt
Zahlr. L. B. C.	Kein Fieber	0	?	geheilt
Zahlr. L. B. C. T.V. negativ	Fieber bis 38·4°	Geringe Drüsenschwellung	0	7. Juli geheilt
Zahllose L. B. C T.V. † Gel. p. Zahlr. St. u. Bact. coli	Fieber ansteig. bis 39·2°	Starke diffuse Schwellung der Seitentheile des Halses	Starke Album.	† 29. Nov. Sepsis.
Zahllose L. B. C. T.V † Str. T.V.	Temp. kaum fieberhaft	Geringe Drüsenschwellung	Spuren von Eiweiß	23. April geheilt
Spärlich L. B. C. Reichl. Str., keine L. B. C.				
Spärl. L. B. C.. daneben zahlr. Sta.	Kurzdauerndes Fieber im Beginn	Drüsenschwellung fehlt	Kein Eiweiß	28. April geheilt
Reichl. L. B. C. T. V. †. auf Ag. und Gel. festl. Sta. Keine L. B. C. Maus mit Membran geimpft. † nach 8 Tagen	Temp. im Beginn bis 38·2° ansteigend	Geringe Drüsenschwellung	Kein Eiweiß	29. Oct. geheilt

	Name	Alter	Dauer d. Erkrankung	Eintritt	Localbefund	Impfung
28	Fasch Th.	2 J.	2 Tge.	16. Oct. 1893	Leicht ablösbare, dicke Membranen auf beiden Tons., hint. Rachenwand, Rückfläche der Uvula.	16. Oct.
					Desinfection mit Sublimatschwämmen.	17. Oct.
					Desinfection wird fortgesetzt; Spray.	19. Oct.
29	Maier J.	$2^1/_2$ J.	3 Tge.	2. Nov. 1893	Auf beiden Tonsillen und Seitenfläche der Uvula confl. Beläge; einzelne Stippchen auf der hint. Rachenwand.	3. Nov.
					Keine locale Behandlung.	5. Nov.
					Beläge in Abnahme; keine örtliche Behandlung.	15. Nov.
					Seit 4 Tagen Sublimatspray. Membr. geschwunden.	22. Nov.
30	Müller Mart.	$7^1/_2$ J.	2 Tge.	17. Nov. 1893	Schmierige Beläge, die r. Tonsille überziehend, links nur disseminierte kleine Flecke.	17. u 18. Nov. aus Rachen
					Desinfection mit Sublimatschwämmen und Spray.	27. Nov.
31	Müller Ferd.	18 M.	2 Tge?	18. Nov. 1893	Auf beid. Tons. schmierige Auflagerungen; Ausfluss aus der Nase.	19. Nov, aus Rachen
					Desinfection mit Sublimatschwämmen und Spray.	27. Nov. aus Nase u. Rachen

Tabelle I.

Impfresultat	Temperatur	Lymphdrüsen	Toxische Symptome	Erfolg, resp. Todesurs.
Sehr zahlr. L. B. C. T. V. † rein	Temp. bis 40° ansteigend	Geringe Drüsenschwellung	Starke Album., vorübergehender Anfall von Herzschwäche	29. Oct. geheilt
Vereinzelte L. B. C.				
Keine L. B. C. G. n. g., Impf. auf Maus, † 3 Tage. darin Fränkel W. Pneumococcus				
Zahllose L. B. C. T. V. † Ag. Gel. Cladothr. Impf. auf Maus	Temp. fieberlos	Keine Drüsenschwellung	Kein Eiweiß	22. Nov. geheilt
Zahllose L. B. C				
Zahllose L. B. C.				
Keine L. B. C.				
Zahlreiche L. B. C. T. V. †	Temp. von 39·9° rasch abfallend, dann normal.	Geringe Drüsenschwellung	Kein Eiweiß	30. Nov. geheilt
Keine L. B C.				
Spärliche L. B. C. T. V. †	Geringes Fieber bis 38·8° bis zum 9. Krankheitstag andauernd	Mäßige Drüsenschwellung	Mäßige Album.	30. Nov. geheilt
Keine L. B. C.				

II. Primäre Rachen-

	Name	Alter	Dauer d. Erkrankung	Eintritt	Localbefund	Impfung
32*	F. F.	3 J.	11 Tg.	8. Mai 1889	Rachen mit Membranen ausgekleidet.	8. Mai von Tr.
33*	R. M.	$3^3/_4$ J.	4 Tge.	11. Juli 1889	Im Rachen nur mehr Reste von Belägen.	12. Mai aus R.
34*	K. W.	4 J.	—	28. Juni 1889	Tonsillen u. Gaumenbögen belegt.	8. Juli aus R.
35*	B. S.	$1^1/_2$ J.	3 Tge.	15. Juli 1889	Belag nur noch in einer Lakune.	15. Juli aus R.
36*	F. C.	$4^1/_2$ J.	—	25. Juli 1889	Disseminierte Beläge auf beiden Tonsillen.	30. Juli aus Tr.
37	Schmidt M.	$2^3/_4$ J.	3 Tge.	10. Nov. 1890	Grauweiße Membranen auf den Tonsillen.	16. Dec. aus Tr.
38	Raik	$3^1/_2$ J.	1 Tag	12. Mai 1891	Belag auf beiden Tonsillen.	12. Mai aus R.
39	Kellnig H.	4 J.	2 Tge.	7. Nov. 1891	Dissemin. und confluierende Beläge auf beiden Tonsillen.	9. Nov. aus R.
40	Hocke S.	2 J.	2 Tge.	9. Nov. 1891	Ausgebreitete Beläge im Rachen. Sublimatspray; Impfungen zur Controle desselben am 10., 14., 18. und 19. November. Am 21. Dec. erkrankte die in Reconvalescenz befindliche Patientin an einer pseudomembranösen Angina. Die bacteriol. Untersuchung der Exsudate ergab, dass keine Löffler'schen, wohl aber Pseudodiphtheriebacillen und die festl. Sta. vorhanden waren.	10. Nov. aus R.

Kehlkopf-Diphtherien.

Tabelle II.

Impfresultat	Tracheotomie-Intubation von — bis	Albuminurie	Erfolg, resp. Todesursache
Zahlr. L. B. C. Gel. Str., in Lunge Pn. c. Ag. pl. Nieren L. B. C.	sofort Tracheotomie 8. Mai	—	† 8. Mai, absteigender Croup.
Zahlr. L. B. C. T. V. †. Gel. Sta.	sofort Intubation 11. Juli	?	† 17. Juli abst. Croup, Pneum.
Einzel. L. B. C. Gel. zahlr. Str., ähnl. Col., die Gel. langsam verflüssigend	sofort Intubation 28. Juni — 1. Juli	?	17. Juli geheilt.
Zahlr. L. B. C. T. V. †. Gel. Str.	sofort Intubation 15. Juli — 19. Juli	?	28. Juli geheilt.
Einzelne L. B. C. Gel. Ag. Str. Sta., Bact. col.	sofort Intubation	?	† 30. Juli, absteigender Croup.
Zahlr. L. B. C. T. V. †	Intubation 14. Dec. — 19. Dec.	vorübergeh. geringe Alb.	22. Dec. geheilt.
Zahlr. L. B. C.	Tracheotomie 12. Mai — 14. Mai	Albuminurie	† 14. Mai, absteigender Croup.
Zahlr. L. B C.	sofort Tracheotomie 7. Nov. — 10. Nov.	Albuminurie	† 10. November, absteigender Croup, eitrige Bronchitis.
Sehr zahlr. L. B. C. Sta.	Tracheotomie 11. Nov. — 26. Nov. (Intubation)	Albuminurie, Herz-dilatation, Puls-arythmie	26. Dec. geheilt.

	Name	Alter	Dauer d. Erkrankung	Eintritt	Localbefund	Impfung
41	Plassnik R.	8 Mon.	10 Tg.	17. Dec. 1891	Rachen frei, in der Nase diphtherische Beläge.	17. Dec. aus Tr.
					Post mortem.	20. Dec. aus Tr.
42	Koren P.	$5^1/_2$ J.	3 Tge.	12. Jänn. 1892	Gangränöse Rachendiphtherie.	12. Jänn. aus R.
					Sublimatbehandlung; zur Controle d. Desinfection wurden am 13., 14. und 15. Jänner Impfungen aus d. Rachen gemacht.	
43	Madella B.	7 J.	4 Tge.	16. Jänn. 1892	Auf der linken Tonsille speckiger Belag. Sublimatspray; zur Controle der Desinfection werden am 18., 19., 20., 21., 22. und 23. Jänner Impfungen aus dem Rachen vorgenommen; darin keine oder nur spärliche L. B. C, wohl aber in steig. Menge Str. Colonien. (Gel.)	17. Jänn. aus R.
				28. Jänn.	Belag verschwunden.	28. Jänn. aus R.
				30. Jänn.	Rachenschleimhaut noch geröthet.	30. Jänn. aus R.
				9. Febr.	Schleimhaut noch geröthet.	9. Febr. aus R.
44	Zdracil A.	2 J.	3 Tge.	6. März 1892	Auf den Tonsillen u. hint. Rachenwand Beläge.	6. März aus R.
				11. März	Impfung von der diphth. belegten Tracheotomiewunde.	11. März
				13. März	Im Rachen Reste von Belägen.	13 März aus R.
				18. März	Belag seit 2 Tagen verschwunden.	18. März aus R.

Tabelle II.

Impfresultat	Tracheotomie-Intubation von — bis	Albuminurie	Erfolg, resp. Todesursache
Keine L. B. C. L. B. C.	sofort Tracheotomie 17. Dec. — 19. Dec.	?	† 19. December, absteigender Croup.
Zahlr. L. B. C.	Tracheotomie 14. Jänner	Albuminurie	† 16. Jänner, Sepsis.
Zahlr. L. B. C. Proteus?	Tracheotomie 16. Jänner — 24. Jänner (Intubation)	Albuminurie	9. Febr. geheilt.
Einzelne L. B. C.?			
Keine L. B. C., zahlr. üppig wachs. Sta.			
Mäßige Zahl von L. B. C. T.V. † Sta.			
Zahlr. L. B. C.	Tracheotomie 6. März — 11. März	0	18. März geheilt.
Keine L. B. C.			
Zahlr. L. B. C.			
Keine L. B. C. Zahlr. festl. Sta.			

	Name	Alter	Dauer d. Erkrankung	Eintritt	Localbefund	Impfung
45	Zechner T.	6 J.	6 Tge.	24. März 1892	Disseminierte Beläge in den Lakunen. Dyspnoe.	25. März aus R.
				26. März	Beläge u. Athemnoth nicht fortgeschritten.	26. März aus R.
46	Giorometer B.	$2^1/_2$ J.	1 Tag	25. März 1892	Auf der r. Tonsille und der hinteren Rachenwand dünne Beläge.	31. März aus Tr.
					Sublimatdesinfection des Rachens; zur Controle derselben Impfungen am 26., 27. u. 28. März. Darin keine L. B. C.	
				30. März	Beläge im Rachen fast verschwunden.	30. März aus R., aus Tr.
47	Simmetsberger J.	2 J.	4 Tge.	16. April 1892	Dicke, speckige Beläge auf Tonsillen und Uvula.	18 April aus R.
48	Hubler C.	3 J.	3 Tge.	1. April 1892	Gelatinöse confluir. Membranen, in denen anfangs keine D. B. nachweisbar; erst am 4. Tage nach Eintritt Athemnoth, Fieber, Albuminurie. (Hausinfection?)	2. April aus R.
						3. April aus R.
					Post mortem:	aus Tr.
49	Ruschitz K.	16 M.	1 Tag	17. April 1892	Speckige Beläge auf beiden Tonsillen.	17. April aus R.
				18. April	Belag auf der Uvula fortschreitend. Dyspnoe.	18. April aus Tr.
				19. April	Rachen mit dicken Membranen ausgekleidet.	19. April aus R.
50	Köllinger L.	17 M.	3 Tge.	21. April 1892	Linsengroßer Belag auf d. hinteren Rachenwand.	22. April aus R.

Tabelle II.

Impfresultat	Tracheotomie-Intubation von — bis	Albuminurie	Erfolg, resp. Todesursache
Zahlr. L. B. C.?	0	0	1. April geheilt.
Keine L. B. C., üppig gew. Sta., Str.		Spuren von Albuminurie	
Einzelne L. B. C., T.V. †.	Tracheotomie 25. März — 29. März	durch 2 Tage Albuminurie	12. April geheilt.
Keine L. B. C.			
Einzelne L. B. C. aus Trach. membr.			
Zahlr. L. B. C., T.V. †, Membr. aus Bronchien M. † in 3 Tagen Ka. c.	Intubation 18. April	Albuminurie	† 20. April, abst. Croup.
Keine L. B. C.	Int., dann Tracheotomie 5. April	reichl. Album.	† 9. April, abst. Croup.
Keine L. B. C.			
Zahlr. L. B. C.			
Zahlr. L B. C.			† 20. April, Sepsis. Herzschwäche.
Zahlr. L. B. C.	Tracheotomie 18. April	st. Albumin.	
Zahlreiche L. B. C., Memb. verimpft auf 2 Mäuse. † 2. und 3. Tag. Ka. c.			
Mäßige Zahl L. B. C. Ka. c. u. festl. Sta.	Tracheotomie 22. April	?	† 22. April, abst. Croup, Pneumonia lobularis.

	Name	Alter	Dauer d. Erkrankung	Eintritt	Localbefund	Impfung
51	Bader A.	$4^1/_2$ J.	10 Tg.	26. April 1892	Dicke Beläge auf Gaumenbögen und Tonsillen.	26. April von Trachealschleimh.
						Membran aus R.
				27. April		27. April aus Tr.
				28. April		28. April aus Tr.
				30. April	Im Rachen nur mehr Reste der Beläge.	30. April aus Tr.
				1. Mai	Hautdiphtherie im oberen Winkel der Tracheotomiewunde.	1. Mai von Haut
				6. Mai	Beläge im Rachen verschwunden.	6. Mai aus R.
				13. Mai	Maserneruption.	13. Mai aus R.
				15. Mai	Post mortem. Membran aus Larynx.	15. Mai aus Tr.
52	Huber A.	4 J.	6 Tge.	27. April 1892	Auf der rechten Tonsille ein streifenförmiger Belag.	28. Mai aus R.
				1. Mai	Belag im Rachen ausgebreitet.	1. Mai aus Tr.
53	Schaumberger M.	$6^1/_2$ J.	4 Tge.	3. Mai 1892	Beläge auf Tonsillen und hinterer Rachenwand.	3. Mai aus R.
					Desinfection mit Sublimatschwämmen; Control-Impfungen am 4., 5., 6. und 7. Mai.	

Tabelle II.

Impfresultat	Tracheotomie-Intubation von — bis	Albuminurie	Erfolg, resp. Todesursache
Keine L. B. C. Zahlr. Coccen	Tracheotomie 26. April — 1. Mai dann Intubation, später Wiedereinführung der Canüle	Albuminurie	† 14. Mai. Morbilli.
Zahlr. L. B. C.			
L. B. C.?			
Einzelne L. B. C.?			
Zahlr. L. B. C.? T.V. negativ			
L. B. C.? T.V. negativ			
Keine L. B. C.			
Keine L. B. C.			
Keine L. B. C., reichl. Sta. verfl.			
Zahlr. L. B. C.	Intubation 27. April Tracheotomie 1. Mai	Albuminurie	† 3. Mai, absteig. Croup.
Zahlr. L. B. C.			
Zahlr. L. B. C. Zahlr. Sta.	Tracheotomie 3. Mai — 12. Mai	Albuminurie	22. Mai geheilt.

	Name	Alter	Dauer d. Erkrankung	Eintritt	Localbefund	Impfung
54	Friedman W.	$3^1/_2$ J.	8 Tge.	6. Sept. 1892	Speckigweißer Belag auf Tonsille und hinterer Rachenwand.	9. Sept. aus Tr.
						9. Sept. aus R.
				11. Sept.	Rachen kaum mehr geröthet.	11. Oct. aus R.
55	Wollni A.	4 J.	3 Tge.	10. Sept. 1892	Grauweiße confluierende Beläge auf d. Tonsillen.	11. Sept. aus R.
56	Gärtner M.	$5^3/_4$ J.	3 Tge.	29. Sept. 1892	Disseminierte und confl. Beläge auf d. Tonsillen	3. Oct. aus R.
				11. Oct.	Belag verschwunden.	11. Oct. aus R.
				15 Oct.		15. Oct aus R.
57	Gastrager A.	—	1 Tag	22. Oct. 1892	Auf Tonsille u. hint. Rachenwand dissemin. Beläge.	23. Oct. aus R.
				25. Oct.	Beläge auf den Tonsillen geschwunden.	25. Oct. aus R.
				4. Nov.		
58	Sorger E.	5 J.	5 Tge.	28. Oct. 1892	Glasige, tropfenähnliche Beläge auf den Tonsillen, daneben fibrinöse Membranen.	28. Oct. aus R.
				30. Oct.	Von den glasigen Theilen des Belages.	30. Oct. aus R.
				1. Nov.	Belag verschwunden.	1 Nov. aus R.

Tabelle II.

Impfresultat	Tracheotomie-Intubation von — bis	Albuminurie	Erfolg, resp. Todesursache
Keine L. B. C., üppig wachs. Sta.	Tracheotomie 6. Sept. — 12. Sept.	nach der Oper. kurzes Fieber bis 39·2°, keine Albuminurie	17. Sept. geheilt.
Einzelne L. B. C.(?) Pseudodiphtheriebacillen. T.V. negat.			
Keine L. B. C., dieselben Sta., die weder auf Gel. noch Ag. sich entwickeln			
Zahlr. L. B. C. T. V. †	Tracheotomie 10. September	hochgr. Album. mäßig. Fieber	† 16. September, Infect. d. Tracheotomiewunde, abst. Croup.
Zahlr. L. B. C. T.V. †	Dyspnoe hochgradig und lang andauernd	mäßig. Fieber, geringe Albuminurie	16. Oct. geheilt.
Einzelne L. B. C. T.V. negativ. Str. brevis. T.V.			
Keine L. B. C.			
Spärliche L. B. C. schwach virulent.	leicht stenot. Athmung, Crouphusten	Spuren von Albuminurie, Verlauf fast afebril	13. Nov. geheilt.
Keine L. B. C.			
Gel. verfl. Str.			
Zahlr. L. B. C. Ka. c. Maus †	Geringe, kurzdauernde stenot. Erscheinungen	ger. Albumin., kein Fieber	6. Nov. geheilt.
Einzelne L. B. C.			
Einzelne L. B. C., Str. brevis.			

	Name	Alter	Dauer d. Erkrankung	Eintritt	Localbefund	Impfung
59	Popesch H.	5 J.	5 Tge.	22. Nov. 1892	Confluierende weiße Beläge auf beiden Mandeln und Zäpfchen.	22. Nov. aus R.
						27. Nov. aus R.
				28. Nov.	Im Rachen nur mehr Rest von Belag.	28. Nov. aus R.
60	Hosch M.	3 J.	5 Tge.	19. Jänn. 1893	Im Beginn nur kleine disseminierte Stippchen, spät. confluier. Beläge.	19. Jänn. aus R.
					Ausgedehnte Beläge im Larynx.	20. Jänn. aus Tr.
					Desinfection des Rachens m. Sublimatschwämmen. Impfung am 22., 23., 24. ergibt keine L. B. C.	
61	Kobenz H.	5 J.	4 Tge.	23. Jänn. 1893	Disseminierte Beläge auf den Tonsillen, eine größere zusammenhängende Membran auf der hinteren Rachenwand.	27. Febr. aus R.
62	Fries J.	3 J.	2 Tge.	17. März 1893	Auf Tonsillen und hinterer Rachenwand streifenförmige, dicke Beläge.	17. März aus R.
63	Rumpler L.	$1^3/_4$ J.	1 Tag	3. Juni 1893	Auf beiden Tonsillen je ein erhabener, nach unten ziehender Belag.	5. Juni aus R.
64	Hummel W.	$4^1/_2$ J.	2 Tge.	18. Juni 1893	Auf beiden Tonsillen leicht abziehbare Beläge.	18. Juni aus R.

Tabelle II.

Impfresultat	Tracheotomie-Intubation von — bis	Albuminurie	Erfolg, resp. Todesursache
Zahl. L. B. C. T.V. † Cladothrix	sofort Tracheotomie 22. Nov. — 30. Nov. später Morbilli	hochgr. Album. geringe, kurzdauernde Temperatursteigerung bis 39·2°	12. Dec. geheilt.
Keine L. B. C.			
Einzelne L. B. C., zahlr. Sta.			
Zahlr. L. B. C. T.V. † Spärl. L. B. C., Sta. weiß u. gelb.	Intub., dann Tracheotomie 19. Jänner — 30. Jänner	kurzd., starke Albuminurie, hochfieberhaft bis 39·7° allmähl. absink.	9. Febr. geheilt.
Zahlr. L. B. C. T.V. †	Intub. Tracheotomie 23. Jänner — 1. Februar	starke Album., unregelmäßig remittierendes Fieber	† 9. März, Herztod in der Reconval.
Zahlr. L. B. C.	Tracheotomie 17. März — 22. März	mäß. Albumin., hohes bis 40·7° steigendes Fieber	† 22. März, absteig. Croup.
Zahlr. L. B. C. T.V. †	Tracheotomie 3. Juni — 9. Juni	starke Album., Ansteigen der Temp. auf 40·3°, dann dauernder Abfall	21. April geheilt.
Zahlr. L. B. C. T.V. †	Tracheotomie 3. Juni — 6. Juni	mäß. Album., andauerndes Fieber v. 39·5°	† 21. Juni, abst. Croup, Emphysem.

	Name	Alter	Dauer d. Erkrankung	Eintritt	Localbefund	Impfung
65	Posch R.	$3^1/_2$ J.	2 Tge.	24. Sept. 1893	Confluierende Beläge auf beiden Tonsillen. Diphtherie der Wange.	29. Sept. aus R.
66	Ribniker L.	10 M.	3 Tge.	6. Nov. 1893	Festhaftende Beläge auf b. Tonsillen. Nasendiphtherie.	6. Nov. aus R. u. aus Nase
67	Picha M.	$9^1/_2$ J.	8 Tge.	28. März 1893	Spärliche, festhaftende Beläge auf beiden Tonsillen. Zäpfchen und hint. Rachenwand frei. Mikroskopisch mächtige gegliederte Fäden.	28. März
					Nach Anwendung v. Eisenchloridspray.	1. April
					Nach Anwendung v. Eisenchloridspray.	4. April
					Untersuchungen 6. und 7. April ergeben keine L. B. C.; wohl aber Sta. und. Str.	
68	Oscinigg Fr.	$2^3/_4$ J.	2 Tge.	27. Nov. 1893	Schmierige Beläge in geringer Ausdehnung auf beiden Tonsillen. Aus der Trachea werden große Membranen entleert.	29. Nov. aus R.
69	Müller J.	$3^1/_2$ J.	4 Tge.	17. Nov. 1893	Auf beid. Tonsillen speck. ablösbare Beläge auf den weichen Gaumen übergreifend.	19. Nov. aus R.
70	Fromm J.	7 J.	2 Tge.	27. Nov. 1893	Auf den Tonsillen werden erst später kleine dissemin. gelbweiße Flecke sichtbar. Aus d. Trachea reichlich Membranen.	28. Nov. von Tr. Membran

Tabelle II.

Impfresultat	Tracheotomie-Intubation von — bis	Albuminurie	Erfolg, resp. Todesursache
Zahlr. L. B. C. T.V. †	Tracheotomie 24. Sept. — 28. Sept.	ger. Albumin., 2täg. Fieber bis 38·8°	17. Oct. geheilt.
Spärl. L. B. C. T.V. †	Tracheotomie 6. Nov. — 10. Nov.	ger. Albumin., 2täg. Fieber bis 38·9°	22. Nov. geheilt.
Reichl. L. B. C. T.V. †	Tracheotomie 28. März — 2. April	starke Album., 2täg. Fieber bis 39·4°, dann afebril	20. April geheilt.
Spärliche L. B. C. T.V. † Einzelne L. B. C. Sta.			
Zahlr. L. B. C. T.V. †	sofort Intubation, dann da der Zustand sich verschlimmert Tracheotomie 28. Nov. — 29. Nov.	starke Album., Fieber um 39·5°	† 29. Nov., doppels. Bronchopneumonie.
Zahlr. L. B. C. T.V. †, außerdem reichlich Str. T.V. †	sofort Tracheotomie 17. Nov. — 30. Nov.	enorme Albuminurie, 2täg. Fieber bis 39·8°	10. Dec. geheilt.
Mäßige Zahl von L. B. C. T.V. †	sofort Tracheotomie 27. Nov. — 4. Dec.	ger. Albumin., Fieber bis zum 4. Tag p. op. ansteigend, dann langsamer Abfall	18. Dec. geheilt.

III. Ausserhalb des Spitales

	Name	Alter	Befund
71	B. M.	5 J.	Leoben: Ein jüngeres Schwesterchen vor kurzem an Diphtherie gestorben. Pat. vor 8 Tagen erkrankt mit Fieber und Belägen auf den Tonsillen, die jetzt größtentheils geschwunden. Seit 3 Tagen Heiserkeit, bellender Husten, Athemnoth, kein Fieber. Allmähliger Rückgang der Erscheinungen in den nächsten Tagen.
72	Hoe.	9 J.	Eine jüngere Schwester hatte kurze Zeit vorher einen leichten Croupanfall (Diphtherie?). Pat. war vor 14 Tagen mit Erscheinungen einer acuten Halsentzündung ohne Belag erkrankt; im Anschluss daran hatten sich bei völliger Euphorie ausgedehnte, scharfrandige, dicke, weiße Auflagerungen auf der hinteren Rachenwand gebildet, die seit 10 Tagen völlig stationär die Ausdehnung eines Guldenstückes beibehalten. Keinerlei laryngostenotische Erscheinungen. Nach weiteren 6—8 Tagen beginnen sie sich abzustoßen.
73	Oskar v. Sch.	4 J.	Erkrankt am 20. October 1892 mit Belägen im Rachen. Am 4. Tag nach Beginn der Erkrankung Heiserkeit, bellender Husten, Athemnoth, die sich langsam steigert. Am 29. October Tracheotomie; 4. Nov. Entfernung der Canüle.
74	Lisi v. Sch.	2 J.	Schwester des vorigen, erkrankt am 26. November 1892 mit Heiserkeit und etwas Athemnoth. Untersuchung ergibt ausgedehnte Beläge auf den Tonsillen. Am 27. Nov. starke Athemnoth: Intubation. Rascher Verfall, absteigender Croup.
75	Fred. v. Sch.	5 J.	Bruder der vorigen, klagte am 23. November 1892 über Schlingbeschwerden, besuchte trotzdem die Schule. Am 27. November kleine disseminierte graugelbe Flecke in den Lakunen (Angina lacunaris), die in den nächsten Tagen wieder verschwinden. Anwendung von Sublimatspray.
76	Felix Sch.	10 J.	Gespiele der letztgenannten, erkrankt am 9. December mit geringem Fieber und einem weißen Stippchen auf der linken Tonsille. Dasselbe verschwindet innerhalb 2 Tagen unter Sublimatspray.

beobachtete Fälle.

Tabelle III.

Impfresultat	Allgemeines Befinden	Erfolg, resp. Todesursache
19. Oct. 1892. Impfung von geschwellten Tonsill. mit kleinen Resten von Belägen: Zahlr. L. B. C., T. V. †. außerdem reichlich Sta. verflüssigend.	Urin stark eiweisshältig; z. Z. kein Fieber, keine stärkere Drüsenschw.	geheilt
24. Mai 1892. Impfung von den Belägen auf der hinteren Rachenwand: Zahll. typische L. B. C.	Temperatur afebril, keine Albuminurie, keine Drüsenschwellung	geheilt
29. Oct. Impf. aus Rachen: Zahlr. L. B. C., daneben Coccen. 31. Oct. Membran aus Tr.: Spärl. L. B. C. Die Gel. zu einer syrupösen Masse verflüssigend. 3. November von Rachen geimpft: Zahlreiche L. B. C., T. V. †. 9. Nov. Reste v. Belag im R. Impf., mäßig. Zahl von L. B. C., T. V. †.	Temper. fieberlos, Harn eiweißfrei, geringe Drüsenschwellung	geheilt
28. November. Impfung von den Belägen im Rachen: Zahlr. L. B. C.; daneben kleine durchsichtige Knöpfchen (Streptococcen?).	Temper. hochfieberhaft ansteig. Urin eiweißhaltig, ger. Drüsenschwellung	† 29. November absteig. Croup
28. Nov. Impf. v. Tonsille: Reichl. Col. den L. B. C. ähnl. (Pseudodiphtheriebacillus), außerdem Streptococcus longus. 1. Nov. Impf. nach Sublimatspray: Keine Pseudodiphtheriecol.	Keinerlei Störung	geheilt
9. Dec. Impfung von l. Tonsille: Reichlichste L. B. C., T. V. †. 11. Dec. Impfung von Tonsille: Keine L. B. C.	Einmalige leichte Temperatursteig., keine Albuminurie, keine stärkere Drüsenschw.	geheilt

IV. Katarrhalische Anginen

	Name	Alter	Eintritt	Befund	Impfung
77*	B. J.	7 J.	Amb.	Seit 5 Tagen krank, matt, fiebernd. Im Rachen Röthung und Schwellung der Tonsillen. In 2 Furchen der r. Tonsille je ein 3 Millim. breiter und ca. 8 Millim. langer zarter, weißer Belag.	14. Juli 1889
78*	B. H. Bruder des vorigen	7 J.	Amb.	Seit 2 Tagen erkrankt mit gleichen Erscheinungen. Intensive katarrhalische Schwellung und Röthung d. Tonsillen, nirgends Belag.	14. Juli 1889
79	Sch. C.	25 J.	Amb.	Schon seit Kindheit an häufigen Rachenentzündungen leidend. Tonsillen dunkel geröthet, stark zerklüftet. Auf der l. Tonsille in den Lakunen 3 weiße Pfröpfe.	21. April 1891 Impfung von den Pfröpfen
			21. April	Abends Pfröpfe nach Gurgeln verschwund. Schleimhaut wie oben.	21. April Impf. von der Schleimhaut der linken Tonsille
			25. April	Kein Belag. Schleimhaut weniger geröthet.	25. April Impf. v. der Tonsillen-Schleimhaut
			29. April	Kein Belag. Schleimhaut geröthet wie ob.	29. April Impf. von Tonsillen Schleimhaut rechts u. links

diphtherischer Natur.

Tabelle IV.

Resultat	Klinischer Verlauf	Erfolg	Bemerkungen
Sehr zahlr. typische L. B. C., T.V. Meerschweinchen krank, erholt sich wieder.	Kein Fieber zur Zeit der Beobachtung. Die weißen Flecke und Striche wechseln, confluieren nie, verschw. schließlich.	21. Juli geheilt entlassen.	
Sehr zahlr. L. B. C., nahezu in Reincultur T.V. †.	Fieber, Lymphdrüsenschw. Am 16. Juli ein durchsichtig weißer Fleck, der bald wieder verschwindet.	21. Juli geheilt entlassen. Lymphdrüsenschwellung in rascher Rückbildung	
Sehr geringe und langsame Entwicklung auf Blutserum, keine L. B. C.	Kein Fieber, keine Schlingbeschwerden. Eine seit längerer Zeit besteh. Lymphadenitis und Infiltration der linken Submaxillargegend.	Pat. tritt am 13. Mai außer Behandlung	Von dieser als Krankenwärterin beschäftigten Person erfolgt wahrscheinlich die Infection von 3 ihrer Pflege anvertrauten Kind.
Sehr zahlreich, fast ausschließlich L. B. C., T.V. †	"		
Sehr zahlreiche L. B. C., wenig Str.	"		
Sehr zahlr., fast ausschl. L. B. C.	"		

	Name	Alter	Eintritt	Befund	Impfung
	Sch. C.	25 J.	Amb. 3. Mai	Stärkere Schwellung der Schleimhaut. Auf der l. Tonsille ein lakunärer Pfropf.	3. Mai Impfung von der Schleimhaut neben dem Pfropf
			4. Mai	Pfropf verschw. Rachenschleimhaut weniger geröthet.	4. Mai Impfung von l. Tonsille
			5. Mai	Stat. idem.	5. Mai Impfung von beid. Tons.
			11. Mai	Schwell. stärker, wiederum Pfröpfe in den Lakunen.	11. Mai Impfung von der l. Tons.
80	Enzi H.	9 J.	Amb.	Da die beiden Brüder des Pat. wegen Diphtherie im Spital behandelt wurden, wird Pat. untersucht. Vor 2 Tagen soll ein zarter streifenförm. Belag in einer Furche der r. Tonsille bestanden haben. Zur Zeit dunkle Röthung, geringe Schwellung der Schleimhaut der Tonsillen.	1. Jänner 1892 Impfung von der Schleimhaut der Tonsillen

Tabelle IV.

Resultat	Klinischer Verlauf	Erfolg	Bemerkungen
Zahlreiche L. B. C.	Kein Fieber, keine Schlingbeschwerden. Eine seit längerer Zeit besteh. Lymphadenitis und Infiltration der linken Submaxillargegend.		
Vorwiegend Coccencolonien, spärlich L. B. C.	Vollständ. Wohlbefinden der Pat.		
Vorwiegend Coccencolonien und spärl. L. B. C.			
Reichliche L. B. C.; die Coccen in Minderzahl.	Pat. klagt über Schmerzen im Hals.		
Reichliche und typische L. B. C., T.V. †.	Keinerlei Beschwerden, kein Fieber, keine Drüsenschwellung.	Kommt außer Beobachtung, geheilt.	

	Name	Alter	Befund
81	Wiener J.	6 M.	am 15. December 1890 wegen Rachitis und Tetanie mit laryngospastischen Anfällen in das Spital aufgenommen. Am 1. Jänner 1892 entwickelt sich unter Temperatursteigerung eine beträchtliche Schwellung der Conjunctiva bulbi et palpebrarum. Mikroskopisch werden in dem blutigserösen Secret diphtherieähnliche Stäbchen und einzelne Coccen nachgewiesen. Am 6. Februar Temperatur von 39°. Heftiges Oedem der Lider, Ausfluss aus der Nase, Schwellung der Lymphdrüsen am Unterkieferwinkel und Mundhöhlenboden. Unter Sublimatumschlägen läuft die Entzündung in den nächsten Tagen ab.
82	Lainz J.	4 J.	befand sich wegen Conjunctivitis phlyctaenulosa auf der chirurgischen Abtheilung; erkrankte dort am 17. April 1893 an Masern. Nach Abblassen des Exanthemes blieb Pulsarythmie zurück. Am 22. April begann erst das linke, am 23. auch das rechte Lid ödematös zu schwellen. In den nächsten Tagen bis zum 27. April stieg die Temperatur staffelförmig bis 40·2°, in den Conjunctiven starke entzündliche Schwellung, blutigseröser Ausfluss (keine Gonococcen!). Die Innenfläche der Conjunctiva des linken Auges zeigt einen zarten weißen Anflug. Auch auf der dunkel gerötheten Schleimhaut der Tonsillen finden sich in den Lakunen zarte, reifartige Beschläge, keine ausgesprochene Membran. Seröseitrige Secretion aus der Nase. Gleichzeitig entstehen zahlreiche Eiterpusteln auf der Nates. Puls arythmisch. In den 3 folgenden Tagen sank die Körperwärme auf normal zurück. Die Schwellung der Lider gieng unter Eisbehandlung und Sublimatumschlägen zurück, war jedoch noch beim Austritte vorhanden; auch war eine leichte Trübung der l. Cornea zu bemerken. Die Rachenentzündung war ohne weitere Erscheinungen verschwunden. Es sei bemerkt, dass in dem anstossenden Zimmer sich Diphtheriefälle befanden, und dass ein neben dem Patienten liegender Masernreconvalescent an typischer Rachen-Kehlkopfdiphtherie erkrankte.

Diphtherie.

Tabelle V.

Impfresultat	Allgemeines Befinden	Erfolg, resp. Todesursache
2. Jänner 1891. Impfung von Conjunctiva: Weiße Knöpfchen, L. B. C. T.V. †	Temp. fieberhaft. Schwell. der Lymphdrüsen. Albuminurie?	geheilt.
6. Jänner. Impfung von Conjunctiva: L. B. C.		
25. April. Impfung von Tonsille: Darauf einzelne L. B. C., T.V. † und Str.	Temperatur durch 7 Tage fieberhaft; keine Albuminurie.	geheilt.
27. April. Impfung von Conjunctiva: Einzelne L. B. C., außerdem Str. und Sta.		
Impfung von Rachen: L. B. C., T.V. †		
5. Mai. Impfung von Conjunctiva: Einzelne L. B. C., außerdem reichl. Sta.		

B.

SECUNDÄRE DIPHTHERIEN.

I. Nach

Die hier angeführten Untersuchungen mit positivem Resultate und die von den Angaben anderer Autoren abweichenden Befunde dürften Scharlachkranken von den mit Diphtherie Behafteten noch eine mangelaufgenommen werden dürfen, hatte ich hier nur wenig Gelegenheit, Diphtherie anzustellen. Jedoch kann ich auf Grund von 14 Versuchen Rachenerkrankung, gleichviel welches klinische Aussehen sie zeigt, die

	Name	Alter	Befund
83	Hinker E.	7 J.	erkrankt am 4. Juni 1889 mit Fieber und Belägen auf den Tonsillen; wird am 5. ins Spital gebracht. Am 6. Juni Scarlatinaexanthem (Hausinfection?), das bis zum 11. Juni abgeblasst ist. 8. Juni. Impfung von den stark geschwellten, mit schmierigen Belag bedeckten Tonsillen. 2. Juli. Tonsillen noch stark geröthet und geschwellt; zeitweise kleine fleckige Beläge auf denselben. Euphorie 4. Juli. Sublimatspray auf die Tonsillen; hierauf Impfung.
84	Lettner M.	7 J.	erkrankt am 3. Juni mit Scarlatina. Bettnachbarin der vorigen. Im Rachen bestand nur Schwellung und glänzende dunkle Röthung, die nach Ablauf des mit Otitis complicierten Scharlach bis zum Austritt der Patientin bestehen blieb.
85	Walletshauser A.	$3^1/_2$ J.	erkrankt am 10. Juni 1889 mit Scharlach, wird 18. Juli ins Spital gebracht. Es besteht zu dieser Zeit (9. Tag seit Beginn des Scharlach) ein confluierender Ueberzug auf Tonsillen und Uvula, der bis zum 5. Juli allmählich schwindet. Starker Ausfluss aus der Nase und Perforation beider Trommelfelle. Am 7. Juli rechtsseitige Gaumensegellähmung.
86	Walletshauser M.	$4^1/_2$ J.	erkrankt am 12. Juni 1889 an Scharlach, wird am 18. Juni ins Spital aufgenommen. Beläge auf den stark geschwellten Tonsillen; aus der Nase werden Membranfetzen ausgeschnaubt. Die Beläge bestehen bis zum 23. Juli in abnehmender Ausdehnung. Otitis.

Scharlach. *Tabelle I.*

entstammen ausschließlich meinen in München angestellten Untersuchungen wohl dadurch veranlasst sein, dass zu jener Zeit die Trennung der hafte war. Nachdem in dem Grazer Kinderspitale Scharlachkranke nicht weitere bacteriologische Untersuchungen über die sogenannte Scharlach- bestätigen, dass bei der in den ersten Tagen des Scharlach auftretenden Löffler'schen Diphtheriebacillen in der Regel vermisst werden.

Impfresultat	Allgemeines Befinden	Erfolg, resp. Todesursache
8. Juni. Zahlr. L. B. C. Gel.: Str. 2. Juli. Zahlr. L. B. C., T.V. †, Gel.: Str. 4. Juli. Spärl. L. B. C., Gel.: Spärl. Str.	Temperatur zur Zeit der Impfung fieberhaft. Spur v. Eiweiß, starke Schwell. u. Schmerzhaftigkeit der submaxillaren Drüsen.	17. Juli geheilt.
7. Juli. Impf. von den geschw. Tonsillen. Auf Blutserum neben zahlreichen anderen einzelne L. B. C. Auf Gel.: Str. Damit geimpfte Maus zeigt ein Wandererysipel.	Nach Ablauf des Scharlach ist Temperatur fieberlos. Pat. ohne subject. Beschwerden.	8. Juli geheilt.
22. Juni (4. Tag der Erkrankung an Diptherie). Impfung von Tonsillenbelag zahlr. L. B. C., T.V. †, auf Gel. Str.	Nach Ablauf des Scharlach noch hohes remittir. Fieber, starke Schwell. der Submaxillardrüsen.	16. Juli geheilt.
1. Juli. Impfung von den scharfgeränderten, etwa nagelgliedgroßen Auflagerungen auf den Tonsillen. Zahlr. L. B. C. Auf Gel. Str.	Nach Ablauf d. Scharlach noch hohes remittir. Fieber; Schwellung u. Vereiterung einer submaxillaren Drüse. Harn eiweißfrei.	16. Juli ungeheilt (wurde abgeholt).

	Name	Alter	Befund
87	Kumpfmüller J.	8 J.	erkrankt am 11. November 1889 an Masern. Am 14. Athemnoth und Heiserkeit, weshalb er am 15. Nov. in Spital gebracht und dort sofort intubiert wird. Mit der Tube werden wiederholt ramificierte Membranen ausgeworfen. Während der Krankheit waren niemals Beläge im Rachen sichtbar. Ein Bruder des Patienten starb unter den gleichen Erscheinungen.
88	Görner Al.	16 M.	erkrankt am 19. April 1893 an Masern, angesteckt von seinem 3 Jahre alten Brüderchen. Bei diesem trat am 26. April Athemnoth und zwei Tage später Erstickung durch absteigenden Croup ein. Am Tage darnach 29. April stellte sich bei dem Patienten Athemnoth ein, so dass er ins Spital gebracht und sofort tracheotomiert werden musste. Im Rachen war erst am folgenden Tage ein kleines weißes Stippchen zu erkennen. Am 8. Tag nach Tracheotomie plötzlicher Tod.
89	Kociber A.	14 M.	erkrankt am 28. April an Masern, die schwer aber ohne Complication verliefen. Ein Bruder war kurz zuvor an Masern und Athemnoth gestorben. In voller Reconvalescenz trat am 7. Mai neuerdings Fieber und Schwerathmigkeit auf. Aufnahme ins Spital am 9. Mai. Auf den Tonsillen keine Spur von Belag. Tracheotomie. Erst später rasch verschwindende punktförmige Stippchen. Reichliche Expectoration von Membranen. Erscheinungen einer Pneumonie, andauernd remittierendes Fieber.
90	R. J.	10 J.	erkrankte gleichzeitig mit ihrem Bruder am 20. Juli 1891 an Masern, die leicht und typisch verlaufen. Obgleich die Kinder seit Beginn der Erkrankung streng isoliert waren und nach Rückgang des Exanthems keinerlei krankhafte Erscheinung zu bemerken war, so wurde trotzdem 10 Tage später am 5. Juli ein dicker weißer, scharfbegrenzter Belag auf der Tonsille und ebensolche in der Nase und im Nasenrachenraum beobachtet. Dieselben blieben bis 16. Juli im Rachen, bis 21. Juli in der Nase sichtbar. Die gleiche, nur etwas kürzer dauernde Erkrankung war bei dem 8jährigen Bruder vorhanden.

Masern.

Tabelle II.

Impfresultat	Allgemeines Befinden	Erfolg, resp. Todesursache
16. November. Impfung von den Membranen im Kehlkopf: Zahlreiche L. B. C. fast rein T.V. †. Gel. Sta.	Temper. hochfieberhaft; ger. Drüsenschwell. Albuminurie.	† 16. Nov. 1889, absteigender Croup.
30. April. Impfung aus Rachen: Spärl. L. B. C, T.V. †. 4. Mai. Impfung aus Trachea: keine L. B. C., zahlr. Sta.	Temp. fieberhaft, keine stärk. Drüsenschwell.	† 5. Mai 1893. Parenchymat. Degeneration.
10. Mai. Impfung aus Trachea und aus Rachen: Zahlreiche L. B. C., T.V. †.	Hohes remittier. Fieber, keine stärkere Drüsenschwellung.	† 17. Mai 1893. Mediastinitis Pleuropneumonia.
7. Juli. Impfung von dem Belag auf der Tonsille. Mäßige Zahl L. B. C., T.V. †.	Am 5. Juli vorübergeh. Temperatursteigerung auf 38·5°; sonst fieberlos. Sehr ger. Drüsenschwellung, keine Albuminurie.	geheilt

II. Nach

	Name	Alter	Befund
91	BruneggerE.	2^1_2 J.	erkrankte auf der chirurgischen Abtheilung am 26. März 1893 an Masern. Am 30. März ist das Exanthem abgeblasst. Am 8 April nimmt der noch fortbestehende Husten einen rauhen, bellenden Klang an. Die Temp. steigt auf 39·8°; das Kind ist stark verfallen, blass, die Schleimhäute livid. Auf der r. Tonsile punktförmige weisse Beläge. Im Laufe der Nacht breiten sich die Beläge aus, die Athemnoth steigert sich, so dass am 9. April die Tracheotomie vorgenommen werden muss. Dabei zeigt sich die Trachea noch frei von Membranen. Unter Collapserscheinungen und neuerlichen Einziehungen an Zwerchfellansatze tritt am 10 April der Exitus ein.

III. Nach

92	Kaufmann G.	2 J.	leidet seit längerer Zeit an Keuchhusten, am 7. April 1892 Heiserkeit und Husten, Athemnoth, so dass sofort nach seiner Aufnahme ins Spital am 8. April die Tracheotomie vorgenommen werden musste, wobei sich ein Membranstück entleert. Auf beiden Tonsillen und der hinteren Rachenwand finden sich disseminierte, festhaftende weiße Flecke. Fortdauernd Keuchhustenanfälle. Am 12. April wird die Canüle entfernt und der Kranke intubiert. Die Tube konnte bis zum Tode des Patienten, der an intercurrenten Masern erfolgte, nicht entfernt werden.
93	Wolf R.	3 J.	leidet unbekannt wie lange an Keuchhusten, seit 2. März 1892 Heiserkeit, seit 8. März Athemnoth; am 11. März Eintritt ins Spital. Es besteht außerdem ein fibrinöser Belag der Unterlippe, der auf die äußere Haut übergreift, auf Sublimatbehandlung schwindet. Die Athemnoth steigert sich allmählich, so dass am 16. März intubiert wird. Die Tube konnte erst am 8. April weggelassen werden. Am 2. April wird mit der Tube ein kleines Stück Membran entfernt.

Masern

Tabelle II.

Impfresultat	Allgemeines Befinden	Erfolg, resp. Todesursache
27. März. Impfung aus Rachen keine L. B. C. 9. April. Impfung von Trachealschleimhaut: keine L. B. C. zahlr. Sta. 9. April. Impfung von den Belägen des Rachens. Zahlr. L. B. C., T. V. †.	Temp. fieberlos bis 8. April dann dauernd hoch bis 40·3° ansteigend; keine stärk. Drüsenschwell., Albuminurie.	† 10. April 1893. Bronchopneumonie, absteigender Croup.

Keuchhusten.

Tabelle III.

21. April. Impfung von einer Membran die mit der Tube entfernt wurde: Mäßige Zahl L. B. C., T.V. † neben sehr reichlichen Sta. 23. April Impfung aus Rachen nach Schwund der Membran: Spärliche L. B. C., daneben Coccen.	Andauernd remitt. Fieber, keine stärkere Drüsenschwellung, niemals Albumen.	† 4. Mai 1892, Morbilli, Narbenstenose des Kehlkopfes.
11. April. Impfung von dem Belag der Lippe: Sehr zahlreiche L. B. C., T.V. †, daneben Coccen. 14. März. Impfung von dem gerötheten, nicht belegten Rachen: L. B. C., T.V. †. 2. April. Impfung von der ausgeworfenen Memb.; üppige Coccencolonien, keine L. B. C.	Temper. fieberlos später leicht febril. Stärkere Drüsensehwell., kein Albumen.	11. Mai 1892 geheilt.

	Name	Alter	Befund
94	Lewitsch F.	3 J.	leidet seit Wochen an Pertussis, erkrankt am 2. Dec. 1891 mit Fieber und Belägen im Hals, dazu Athemnoth, so dass er am 5. December behufs Tracheotomie ins Spital gebracht wird. Aus der Canüle entleeren sich Membranen, ca. 45 Pertussisanfälle pro die. Am 10. December Entfernung der Canüle.
95	Pölzl M.	$7^1/_2$ J.	an Pertussis leidend erkrankt am 20. April 1892 an Athemnoth, Belägen im Halse, weshalb am 22. April die Tracheotomie vorgenommen wird. Die Beläge im Rachen schwinden bis zum 27. April. Canüle wird entfernt am 29. April. Doch entleert sich aus der Trachea noch durch längere Zeit reichliches Secret.

Keuchhusten

Tabelle III.

Impfresultat	Allgemeines Befinden	Erfolg, resp. Todesursache
5. December. Membran aus Rachen leicht ablösbar zeigt zahllose L. B. C. 18. Dec. Impfung aus Rachen Keine L. B. C. üppig wachsende Sta.	Allmählich absinkendes Fieber bis 39°, hochgradige Albuminurie.	28. Dec. 1891 geheilt.
23. April. Membran aus Trachea enthält spärliche L. B. C.	Temperatur nach der Operation rasch auf 38° absinkend, hält sich durch 8 Tage auf diese Höhe; keine Albuminurie.	7. Mai 1892 geheilt.

Außer den hier angeführten positiven wurde mindestens die gleiche Zahl von Controluntersuchungen bei Fällen ausgeführt, welche ihrer klinischen Erscheinung nach als Diphtherie angesprochen werden konnten; selbstverständlich mit negativem Resultate bezüglich des Auffindens von Diphtheriebacillen. Es scheint mir wertlos, ein Procentverhältnis derselben gegenüber den wirklich diphtherischen Erkrankungen anzugeben, nachdem es ganz von dem subjectiven Ermessen und dem Grade der Erfahrung des Beobachters abhängt, ob er eine Erkrankung als diphtherieähnlich bezeichnen will oder nicht. Nachdem in dem hiesigen Spitale ein Beobachtungszimmer nicht zur Verfügung steht, wurde bezüglich der Aufnahme auf die Diphtheriestation mit möglichster Strenge verfahren. Trotzdem erwiesen sich von den im Laufe des Jahres 1893 aufgenommenen Patienten nahezu ein Viertel bei der nachfolgenden bacteriologischen Untersuchung als nicht an echter Diphtherie leidend. Auch nach meinem subjectiven Eindrucke erscheint mir die Zahl der diphtheroiden, zur Verwechslung mit Diphtherie Veranlassung gebenden Erkrankungen im Verhältnis zu den wirklichen Diphtheriefällen in Graz eine sehr viel größere zu sein als in anderen Städten. Ich werde meine diesbezüglich gesammelten Erfahrungen in dem Capitel über die Diagnostik der Diphtherie zusammenfassen. An dieser Stelle sei nur erwähnt, dass trotz der unvermeidlichen Berührung dieser nicht an Diphtherie leidenden Kinder mit dem Ansteckungsstoffe mir nur ein Fall (N 48 d. Tab.) bekannt geworden, in welchem vielleicht eine nachfolgende Erkrankung an echter Diphtherie daraus resultierte.

II. Morphologie und Biologie des Diphtheriebacillus.

Form des Bacillus. Oertel[19] hat wohl zuerst stäbchenförmige Gebilde in den diphtherischen Membranen beschrieben, die nach seinen Messungen eine Länge bis zu 6·4 μ und eine Breite von 1·1 μ besaßen. Die erste genauere Beschreibung von Klebs[91] bezeichnet dieselben als lange, äußerst schmale Bacillen, welche im ganzen kaum die Größe der Tuberkelbacillen erreichen. Später[92] bestimmte er die Länge auf 6 μ, die Breite auf 0·16 μ. Doch bemerkt Oertel mit Recht, dass es hier wohl 1·6 μ heißen sollte. Eine ziemliche Anzahl derselben fand er sporentragend, und zwar fanden sich stets zwei endständige Sporen in jedem Stäbchen.

Das genauere morphologische Studium war erst möglich, nachdem Löffler die Anlegung von Reinculturen gelehrt hatte und dabei zeigte sich, dass die Bacillen je nach Alter der Cultur, Art und Reaction des Nährbodens sehr verschiedenes Aussehen haben können.

Die Betrachtung des ungefärbten Präparates gibt nur wenig Aufschluss. Man erkennt deutlich den Stäbchencharakter, auch wohl die ungleiche Dicke der beiden Enden. Die kleinen Formen sind gerade und zeigen lebhafte Molekularbewegung; die längeren sind meist leicht gekrümmt. Bei der Untersuchung im hängenden Tropfen fehlt jede Spur activer Beweglichkeit. In den Bouillonculturen treten auch schon die Verschiedenheiten der Lagerung hervor. Die kurzen Formen neigen zur Parallelstellung und zur Bildung dichter Haufen; die längeren Formen sind häufiger paarweise gekreuzt oder zu kleinen rosettenartig angeordneten Häufchen gruppiert. Verfolgt man einzelne der längeren Bacillen in ihrem Verlaufe, so gewahrt man kleine stark lichtbrechende Punkte, die an den verdickten Enden oder auch mehrere hintereinander in der Mitte des Fadens gelegen sind. Sie erscheinen breiter als die Contour des Stäbchens, mit leicht gelblichem Schimmer. Bei wechselnder Einstellung des Mikroskopes sieht man die Punkte bald aufblitzen, bald wieder verschwinden.

Die genannten glänzenden Punkte oder Körner besitzen in ungefärbten Präparaten große Aehnlichkeit mit den echten Sporen, wie sie beispielsweise beim Milzbrandbacillus gefunden werden. Nur stehen sie an Größe und Glanz erheblich hinter diesen zurück. Lässt man jedoch eine Farblösung unter dem Deckglase zufließen, so

sieht man, dass diese Körner vor den anderen Theilen des Bacillus den Farbstoff aufnehmen und sich intensiv damit färben. Sie besitzen also jedenfalls keine Sporenmembran und, wie später gezeigt werden soll, auch keine größere Widerstandsfähigkeit gegen schädliche Einwirkungen als die vegetativen Formen. Ihr Verhalten gegenüber den Anilinfarben und ihr stärkeres Lichtbrechungsvermögen weisen vielmehr darauf hin, dass sie aus einer Anhäufung, einer Verdichtung der chromatischen Substanz des Zellleibes bestehen. Aehnliche Dinge hat Buchner[93] in den Enden der auf sauerer Kartoffel gezüchteten Typhusbacillen als „Polkörner" beschrieben. Er betrachtet das Auftreten derselben als eine Degenerationserscheinung hervorgerufen durch die ungünstigen Ernährungsbedingungen auf der Kartoffel und zusammenfallend mit dem Auswachsen der Stäbchen zu Fäden, was auf eine Behinderung der Theilungsvorgänge hinweist. Auch beim Diphtheriebacillus treten sie unter ähnlichen Verhältnissen, am reichlichsten an den auf Blutserum oder deutlich alkalischer Bouillon entwickelten langen Bacillen auf, während sie den kurzen in rascher Theilung begriffenen Formen fehlen.

Zum genaueren Studium der morphologischen Verhältnisse sind gefärbte Präparate unentbehrlich und es seien deshalb einige allgemeine Bemerkungen über die Technik und die Resultate der Färbung vorausgeschickt. Es gelingt mit fast allen gebräuchlichen Anilinfarbstoffen brauchbare Bilder zu erhalten. Bei Einwirkung der stark wirkenden Lösungen von Fuchsin oder Gentiana (Ziehl'sches Carbolfuchsin, Ehrlich'sche oder Friedländer'sche Lösung) genügt schon eine momentane Berührungsdauer, um eine sehr intensive und gleichmäßige Färbung zu erzielen. Dabei tritt, wie es scheint, auch ein Aufquellen des Protoplasmas ein. Der so gefärbte Bacillus erscheint größer und breiter als der ungefärbte. Details im innern desselben sind kaum zu erkennen, dagegen lässt diese Färbung die Contour sehr scharf und deutlich hervortreten. Sie empfiehlt sich da, wo es sich nur darum handelt, sich rasch über die Form der Bacterien zu orientieren. Eine feine Differenzierung des Zellinhaltes gelingt erst bei Verwendung schwächerer wässeriger Lösungen von Fuchsin- oder Gentianaviolett, von Bismarckbraun und in ganz überraschender Weise mittels der von Löffler empfohlenen alkalischen Methylenblaulösung. Dieselbe besteht aus 60 Cubikcentimeter einer schwachen Kalilösung (1 : 10000 Wasser) + 30 Cubikcentimeter concentrierte alkoholische Methylenblaulösung. Der Farbstoff muss hierbei längere Zeit einwirken. Die Deckgläschen können bis zu 24 Stunden auf der Farblösung schwimmen, da eine Ueberfärbung nicht zu fürchten ist. Will man rasch färben, so erzielt man durch Erwärmen der Farblösung bis zur Entwicklung leichter Dämpfe (nicht bis zum Kochen) das gleiche Resultat. Das Präparat wird alsdann in Wasser, dem man zum Zwecke stärkerer Differenzierung etwas Essigsäure zusetzen kann, abgespült, getrocknet und in Xylolbalsam eingelegt.

Die Bacillen erscheinen bei dieser Färbung kleiner und schmäler als bei der früher erwähnten, ja als die im ungefärbten Präparate gesehenen

Stäbchen. Es erklärt sich dies daraus, dass durch die Einwirkung des alkalischen Methylenblau im Bacillus eine stärker und eine schwächer färbbare Substanz differenziert wird. Die stark gefärbten Partien liegen stets im Innern der Zelle: sie überwiegen bei den kleinen jugendlichen Formen so stark, dass die schwach färbbare Substanz nicht oder höchstens am Rande zu erkennen ist. Das Stäbchen erscheint in ganzer Ausdehnung und gleichmäßig dunkel tingiert. Anders bei den langgestreckten Formen, wie sie namentlich auf Blutserum sich entwickeln. Hier erscheint der Antheil der dunkelgefärbten Substanz an der Zusammensetzung des Stäbchens relativ vermindert, ihre Continuität unterbrochen. Die dunkelgefärbte Substanz ist gleichsam in Körner und Scheiben zerschnitten, welche durch die ganze Länge des Stäbchens vertheilt und durch Partien einer schwachgefärbten Substanz von einander getrennt sind. In schwächer gefärbten oder stark differenzierten Präparaten können die letzteren auch wohl farblos oder als Lücken erscheinen. Dass man es hier aber nicht mit Sporen oder Vacuolenbildung zu thun hat, erkennt man aus der ungleichen Größe und der oft etwas biconcaven Begrenzung. Auch an der Peripherie und an den Polen der Stäbchen erkennt man den schmalen Saum der schwach gefärbten Substanz. Sie umgibt und überzieht das Stäbchen gleich einer Hülle und soll deshalb im folgenden mit dem nichts präjudicierenden Namen der Hüllsubstanz belegt werden, während die dunkelgefärbten Partien als chromatische Substanz bezeichnet werden. Neißer, Fränkel u. a. gebrauchen für die schwachgefärbte Substanz den Ausdruck „Grundsubstanz". Derselbe erscheint mir aus dem Grunde weniger geeignet, weil er die Vorstellung erweckt, als ob dieselbe die ursprünglich vorhandene wäre, aus welcher sich erst die chromatische Substanz herausbildet: während es wahrscheinlicher erscheint, dass der Vorgang ein umgekehrter ist.

Die Differenzierung der beiden Substanzen gelingt bei Anwendung der alkalischen Methylenblaulösung und Abspülung mit Wasser ohne weiteres. Wenn die Zeitdauer der Färbung dabei richtig getroffen, erscheint die Hüllsubstanz mit blassblauer Farbe. Bei zu schwacher Färbung scheint sie ganz zu fehlen und nur die Anordnung der chromatischen Körner lässt erkennen, dass sie in einer gemeinsamen Hülle liegen. Bei zu starker Färbung wird der Unterschied geringer oder kann ganz fehlen: dann genügt es dem Spülwasser einige Tropfen Essigsäure hinzuzusetzen um die prachtvollste Differenzierung zu erzielen. Freilich werden dabei auch die chromatischen Körner von der Peripherie her entfärbt und können schließlich ganz zum Verschwinden gebracht werden.

Die Affinität der chromatischen Substanz zu Anilinfarbstoffen ist eine so große, dass sie auch einem schwachen Entfärbungsverfahren eine Zeitlang Widerstand leistet und man hat dieses Verhalten dazu benützt, um durch Ausführung von Doppelfärbungen den Unterschied der beiden Substanzen noch deutlicher zu machen. Neißer[95]

hat dieses Verfahren, in der Absicht den Beginn der Sporenbildung nachzuweisen, an dem von ihm entdeckten, dem Diphtheriebacillus nahestehenden Xerosebacillus eingehend studiert und empfiehlt die Färbung mit Carbolfuchsin-Methylenblau oder Methylviolett-Säurebraun. Die Gram'sche Methode hat ihm keine distincten Bilder gegeben. Dagegen hat Abbott[94] gerade mittels dieser, resp. der ihr gleichwertigen Weigert'schen Fibrinfärbemethode, Vorfärbung mit Bismarckbraun sehr gute Präparate erhalten, in welchen die Körner den violetten Farbenton behalten, während die Hüllsubstanz hellbraun gefärbt erscheint. Ich habe bei Vorfärbung mit Carbolfuchsin, schwachem Entfärben, Nachfärbung mit Löffler'scher Lösung recht hübsche Bilder erhalten, in welchen die Grundsubstanz roth, die chromatische Substanz blau gefärbt war. Desgleichen kann ich die Combination der Weigert'schen Fibrinfärbung mit Bismarckbraun aus eigener Erfahrung empfehlen.

Die Beobachtung, dass die Diphtheriebacillen der Entfärbung mit Jodjodkalilösung widerstehen, ist wohl unabhängig von einander von zahlreichen Autoren gemacht worden. In meiner ersten Mittheilung ist ein Schnitt durch eine diphtherische Membran abgebildet, in welcher die in Nestern beisammenliegenden Bacillen mittels der Weigert'schen Fibrinfärbungsmethode (Behandlung mit Jodjodkali, Entfärbung mit Anilinöl-Xylol aa) sichtbar gemacht sind. Ich bediene mich seit Jahren dieser Methode, um in den der Mundhöhle entnommenen Präparaten die Bacillen leichter aufzufinden und zu erkennen[97]. Welch[98], sowie Abbott[94] heben die Verwendbarkeit des Gram'schen Verfahrens besonders hervor und letzterer bedient sich der Gram'schen Methode, Nachfärbung mit Bismarckbraun, um die Bacillen im Gewebe zur Anschauung zu bringen. Die Aufmerksamkeit wurde erst auf diesen Punkt gelenkt, als Beck[63] und später Middeldorpf und Goldmann[99] die Behauptung aufstellten, dass die Löffler'schen Bacillen durch diese Methode nicht gefärbt werden. Zur Erklärung des in dieser Form gewiss unrichtigen Satzes will ich bemerken, dass die Löffler'schen Bacillen allerdings zu jenen gehören, welche dem Entfärbungsverfahren nur kurze Zeit Widerstand leisten. Forcierte und lange fortgesetzte Entfärbung entzieht ihnen die Farbe; doch gibt es in diesem Sinne vielleicht überhaupt keinen Bacillus, der demselben absoluten Widerstand entgegensetzt. Es handelt sich eben nur um graduelle Verschiedenheiten. Behandelt man das entfärbte Präparat noch dazu mit einer kräftigen und intensiv färbenden Grundfarbe, so wird sicher der letzte Rest der violetten Färbung verdrängt und in diesem Sinne haben die genannten Autoren Recht. Verfährt man jedoch bei der Entfärbung vorsichtig und gibt nur eine schwache Gegenfärbung, z. B. mit Bismarckbraun, so kann man sehr schöne doppelfarbige Bilder erhalten. Die noch energischeren Entfärbungsmethoden mit Salpetersäure etc. entziehen den Bacillen sofort die Farbe.

Es kann wohl kein Zweifel darüber bestehen, dass die durch intensive Färbung ausgezeichneten chromatischen Körner, welche in den langen Bacillen vertheilt gefunden werden, aus jener stark färbbaren Substanz hervorgegangen sind, welche die Leibessubstanz der Jugendformen des Bacillus bildet und welche man neuerdings auf Grund ihrer chemischen Reactionen und ihrer Generationsfähigkeit mit dem Zellkorne der höher organisierten Wesen identificiert (Bütschli). Sehr viel schwieriger ist die Deutung der schwach gefärbten Hüllsubstanz. Wahrscheinlich entbehren auch die kleinen Wuchsformen des Bacillus derselben nicht

gänzlich, wenngleich sie bei diesen nur schwer oder gar nicht (am besten noch durch Bismarckbraun) sichtbar gemacht werden kann. Nur in gewissen Entwicklungsstadien (dem später zu erwähnenden Riesenwuchs) der Bacillen entwickelt sie sich, wie es scheint, auf Kosten der chromatischen Substanz so mächtig, dass sie die Hauptmasse des Stäbchens ausmacht. Schon dieser Umstand, zusammengehalten damit, dass weder die Jod- noch die Cellulosereaction gelingt, spricht dafür, dass sie plasmatischer Natur ist. Man wird bei der Betrachtung solcher Präparate unwillkürlich an das ähnliche Verhalten erinnert, welches in Bezug auf die Färbbarkeit zwischen dem Kern und dem Protoplasma der ausgebildeten Zelle besteht. Bütschli[117] hat diese Analogie in seiner interessanten Studie über den Bau der Bacterien weiter ausgeführt, indem er bei den höher entwickelten Bacteriaceen einen inneren, mit Hämatoxylin färbbaren Theil, den Centralkörper, als Kern und die nicht färbbare periphere Rindenschicht als Protoplasma deutet. Wollte man diese Vorstellung auf den vorliegenden Fall übertragen, so würde die chromatische Substanz dem Centralkörper, dessen wabenartiger Bau sich vielleicht auch durch die eigenthümliche Vertheilung der Körnchen durch die ganze Länge des Stäbchens zu erkennen gibt, unsere Hüllsubstanz der plasmatischen Rindenschicht entsprechen. Leider war es mir nicht möglich mittels der von Bütschli angegebenen Methoden Bilder zu erhalten, welche für eine solche Annahme gesprochen hätten und so muss die Entscheidung darüber späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Babes[90] hat noch einen weiteren isoliert färbbaren Bestandtheil der Diphtheriebacillen beschrieben. Er beschreibt die Darstellung desselben folgendermaßen: Das Löffler'sche Blau, möglichst concentriert, wird auf das die Bacterien in kaum getrocknetem Zustande haltende Deckgläschen getropft und etwa eine viertel Stunde, bis zur beginnenden Austrockung gelassen, dann leicht abgewaschen und in Wasser oder Canadabalsam untersucht. Es werden dadurch im Innern der blaugefärbten Bacillen kleine rundliche dunkelrothe Körnchen sichtbar gemacht. Dieselben liegen meist an den Enden und an den Theilungsstellen der Bacillen, sind meist kleiner als die Breite der Bacillen, können aber unter Umständen dieselbe auch überschreiten. Die kolbenförmigen Anschwellungen der Löffler'schen und ähnlicher Bacillen zeigen oft ebenfalls die Reaction, während in anderen Fällen, Kügelchen in oder neben den Kolben auftreten. Es ist mir niemals gelungen, durch die angegebene Methode solche Bilder zu erhalten, wie sie Babes abbildet. Es mag dies an kleinen Verschiedenheiten des verwendeten Farbstoffes gelegen sein. Gleichwohl glaube ich diese Körnchen dargestellt und gesehen zu haben. Ich schließe dies aus dem Umstande, dass der Autor selbst sie als

identisch mit den von Ernst beim Xerosebacillus und anderen Bacterien entdeckten Producten erklärt. Ernst[100] träufelt auf die beschickten und durch die Flamme gezogenen Deckgläschen reichlich Löffler'sche Methylenblaulösung und erwärmt dann über der Flamme soweit, bis leichte Nebel von der Farbflüssigkeit aufsteigen. In Wasser tüchtig abgespült, kommt das Präparat nun auf Bismarkbraunlösung für 1—2 Minuten zu schwimmen. Man findet alsdann die Bacillen in ganzer Ausdehnung gelblich gefärbt und in ihrem Innern 1—2—3, seltener Reihen von 6—8 tief blauviolett gefärbten Pünktchen. Eine verschwindend kleine Anzahl derselben ist frei im Gesichtsfelde zerstreut. Ernst glaubte in denselben die Anfänge einer bis dahin unbekannten Sporenbildung gefunden zu haben. In einer zweiten, sehr eingehenden Arbeit[96] erweitert er diese Anschauung dahin, dass es sich um Kernbestandtheile der Bacterienzelle handelt, die unter gewissen Vegetationsbedingungen sichtbar werden. Als Beweis dafür führt er an, dass sich die Körner außer mittels der oben genannten Methode auch mit Hämatoxylin und Kernschwarz färben, dass sie gegen Verdauung widerstandsfähig sind und Theilungserscheinungen zeigen. Sie sind von endogenen Sporen wesentlich verschieden (Hämatoxylin lässt Sporen ungefärbt): dagegen lässt sich bei einigen Bacterien ihre directe Umwandlung in Sporen nachweisen. Ernst bringt deshalb die Bezeichnung derselben als „sporogene Körner" in Vorschlag.

Neißer[95] hat sich gleichfalls unabhängig von Ernst mit diesen Gebilden beschäftigt. Er war geneigt, sie als endogene Sporen anzusprechen, die im Centrum eines chromatischen Kornes sich bilden. Sie unterscheiden sich aber durch eine besondere Affinität zu den Farben, sowie durch eine sehr viel geringere Widerstandsfähigkeit gegen schädliche Einflüsse in charakteristischer Weise von den gemeinhin als Sporen bezeichneten Gebilden. Es muss übrigens bemerkt werden, dass die von ihm vorzugsweise verwandte Methode: Färben in erwärmtem Carbolfuchsin, kurz abspülen in 1% wässeriger Schwefelsäure, Nachfärben in wässerigem Methylenblau sich in ihren Resultaten nicht mit der von Ernst geübten deckt. Häufig geht das Auftreten der nach der Ernst'schen Methode darstellbaren sporogenen Körner dem Erscheinen der nach Neißer färbbaren Spore voraus (Ernst). Endlich ist noch der Beobachtung Bütschlis[117] Erwähnung zu thun, der die Ernst'schen Punkte bei den höher entwickelten Bacterien (Chromatium Ockenii) besonders reichlich entwickelt fand. Doch fehlten sie auch nicht bei den einfachen Spaltpilzen. Zu ihrer Darstellung bediente er sich des Delafield'schen Hämatoxilyns, welches den Centralkörper blass lilla, die Körner hellroth färbt. Sie liegen meist an der Oberfläche des Centralkörpers in den Knoten-

punkten des Wabennetzes; sehr viel seltener im Innern desselben oder in der Rindenschicht. Er betrachtet sie als Analoga der Chromatinkörnchen des Kernes der höher entwickelten Zellen.

Obgleich die genannten Untersuchungen nicht an Diphtheriebacillen, sondern an verschiedenen zum Theil morphologisch nahestehenden Arten ausgeführt worden, so ließ sich doch mit Wahrscheinlichkeit erwarten, dass die gleichen Verhältnisse sich beim Diphtheriebacillus wiederfinden würden. In der That konnte ich mittels Färbung mit Methylenblau-Bismarckbraun, sowie mit Hämatoxylin Präparate erhalten, welche mit denen, die Ernst vom Xerosebacillus beschreibt und abbildet, völlig übereinstimmen. (Taf. I., Abb. 6). Die Körnchen liegen nach Art der Polkörner mit Vorliebe an den Enden des Bacillus, seltener durch die ganze Länge zerstreut, „so dass der Bacillus wie mit feinem Staube bepudert aussieht." Die Form derselben ist rund oder oval, ihre Größe eine sehr verschiedene. Niemals jedoch fand ich Körner, welche den Breitendurchmesser des Stäbchens übertrafen und die Contour verwölbten oder Theilungserscheinungen zeigten, wie dies Ernst bei anderen Bacterien nachgewiesen. Sie waren keineswegs in allen Culturen nachweisbar; sie fehlten regelmäßig da, wo die jungen rasch sich vermehrenden Formen vorherrschten. Am reichlichsten wurden sie in etwas älteren Blutserumculturen gefunden. Aber auch hier waren sie nicht in allen Bacillen oder in annähernd gleichmäßiger Vertheilung zu finden.

Nachdem ich keine speciellen Untersuchungen über die Natur dieser Körner angestellt, muss ich die Frage offen lassen, ob die angegebenen Reactionen es rechtfertigen, dieselben als einen von der chromatischen Substanz der Körner wesentlich verschiedenen Bestandtheil aufzufassen oder ob es sich hier nur um graduelle Unterschiede handelt. Jedenfalls kommt ihnen, darin stimmen alle Autoren überein, der Wert und die Function einer Dauerspore nicht zu. Ueber ihre Beziehung zum Regenerationsvorgang wird an anderer Stelle gesprochen werden.

Die Diphtheriebacillen besitzen endlich ebenso wie die Stäbchenformen überhaupt eine Membran. Dieselbe gibt weder Jod noch Cellulosereaction, ist mit Anilinfarben nicht tingierbar. Sie scheint überhaupt zarter und viel weniger widerstandsfähig als diejenige anderer Bacterien, beispielsweise der Typhusbacillen. Ihre Anwesenheit kann nur dadurch demonstriert werden, dass der gefärbte Zellinhalt sich stellenweise von der Membran zurückgezogen hat, wie bei der Vacuolenbildung. Diese ist aber beim Diphtheriebacillus ein seltenes Vorkommnis. Ich erinnere mich nur einer einzigen aus dem Diphtheriefall Nr. 73 stammenden Cultur, welche in den jungen sonst in toto gefärbten Bacillen runde oder ovale scharfrandige Lücken aufwies. Dieselben waren im Verlaufe, häufiger an

dem einen Ende des Stäbchens gelagert und ließen am Rande eine die Contour des Stäbchens ergänzende helle Linie, die Membran, erkennen. Nach einer Reihe von Fortzüchtungen auf Blutserum verschwand diese Anomalie, die wahrscheinlich durch besondere osmotische Vorgänge zwischen dem Nährsubstrat und dem Zellinhalt hervorgerufen war.

Die typische Wuchsform des Löffler'schen Bacillus ist das keilförmige Stäbchen mit abgerundeten Ecken. Man begegnet demselben überall da, wo es sich um junge, gut entwickelte Individuen handelt, soweit sich dieselben nicht gerade im Zustande der Theilung befinden, in den wenige Stunden alten Blutserum- und Agarcolonien, in der Eicultur etc. Die Größenverhältnisse derselben schwanken nur innerhalb enger Grenzen. Zarniko [57] gibt folgende Maasse: Länge 1·2—1·5 μ, Breite 0·3 μ. Meine eigenen mit dem Ocularmikrometer am ungefärbten Präparate ausgeführten Messungen haben für beide Dimensionen etwas größere Werte ergeben: bis 0·5 μ Breite, 2·0 μ Länge. Im gefärbten Präparate sind die Unterschiede je nach Art der Färbung und Einbettung noch größere. Eine Differenzierung des Zellinhaltes ist in der Regel nicht zu sehen, nur bei einzelnen Exemplaren erscheinen die mittleren Partien etwas schwächer, die Enden stärker tingiert. Uebrigens zeigen auch in wohlgelungenen Präparaten durchaus nicht alle Stäbchen die Verjüngung des einen Endes, sei es, dass diese überhaupt fehlt oder dass sie nur bei einer gewissen Lagerung sichtbar wird.

Man kann das keilförmige Stäbchen mit einer gewissen Berechtigung als Grundtypus des Löffler'schen Bacillus bezeichnen, insofern in demselben die zwei am meisten charakteristischen Eigenschaften desselben, das vorwiegende Längenwachsthum und die ungleiche Breitenentwicklung der beiden Enden darin in einfachster Form zum Ausdrucke kommen. Die geradezu unerschöpfliche Mannigfaltigkeit der Formen, denen man bei Untersuchung des Bacillus auf den verschiedenen Nährböden und in den verschiedenen Perioden begegnet, lässt sich noch am ehesten von derselben ableiten, indem man einmal die Varianten des keilförmigen Typus, zweitens die gestreckten, in die Länge entwickelten und endlich die kolbenartig verdickten Formen der Reihe nach betrachtet.

Die Varianten der Keilform sind äußerst mannigfaltig. Sie finden sich auf allen Nährböden, am häufigsten auf den Agarculturen. Das dicke Ende erscheint wieder verschmälert und zugespitzt, das dünne ist nadelförmig ausgezogen, bisweilen noch mit einer knopfförmigen Anschwellung versehen. Dabei ist das ganze Stäbchen bald verkürzt, bald in die Länge gezogen und meist leicht gekrümmt. Es entstehen so Spindel-, Hantel-, Birn-, Lanzettformen, Commas oder an Halbmonde, an Kometen erinnernde, kurz eine endlose Reihe verschiedener zum Theil recht bizarrer

Gestalten (Taf. I Abb. 1 u. 6). Allen gemeinsam ist die kurze, gedrungene Form, die Zuspitzung des einen Endes und die relativ gleichmäßige Färbung des Zellinhaltes. Derselbe zeigt keine oder nur eine geringe Differenzierung in senkrecht zur Längsachse gestellte, stärker und schwächer tingierte Scheiben.

Bei vorwiegender Entwicklung des Längenwachsthums entstehen schmale, cylindrische, oft leicht gekrümmte Stäbchen, ähnlich den Tuberkelbacillen, jedoch etwa doppelt so breit als diese. Ein Unterschied der Enden ist meist nicht zu erkennen, die Ecken sind weniger stark abgerundet als bei der Keilform. Die Stäbchen sind wenigstens in Bouillon, meist zu zweien als Doppel- oder als Winkelstäbchen gelagert: ein Beweis, dass hier lebhafte Theilungsvorgänge sich abspielen. Nicht selten trifft man in diesen Fällen eine leichte Verdickung der innern, einander berührenden Enden der Stäbchen. Außerdem findet man alle Uebergänge zu der folgenden Wuchsform, indem bald eines, bald beide Enden kolbenförmig angeschwollen oder knopfförmig verdickt sind. Ein sehr eigenthümliches Verhalten zeigen diese Formen bei Färbung mit alkalischer Methylenblaulösung. War bei den kurzen Formen der Wechsel gefärbter und ungefärbter Scheiben im Innern des Bacillus die Ausnahme, so wird dies hier zur Regel. Wir finden Stäbchen, welche im ganzen etwas blässer gefärbt sind und nur an den Enden dunkelblau gefärbte Punkte, die Polkörner, tragen. Sehr viel häufiger erstreckt sich die Differenzierung über die ganze Länge des Bacillus und es erscheint ein regelmäßiger Wechsel von dunkelgefärbten, kurzen, prismatischen Theilstücken und blass oder gar nicht gefärbten Lücken. Derselbe wiederholt sich bis zu achtmal in demselben Stäbchen, dabei sind die Enden desselben stets von gefärbten Körnern eingenommen. Der Bacillus erscheint dadurch gleichsam in eine starre Reihe von Coccen oder Körnern aufgelöst; man bezeichnet solche Formen auch passend als „gekörnte Bacillen“. Auch bei diesen findet sich nicht selten die dunklere Färbung der Polkörner, die dann häufig auch durch bedeutendere Größe und kugelige Gestalt ausgezeichnet sind. Die schönsten und reinsten gekörnten Formen finden sich auf schwach alkalischer Bouillon (Taf. I. Abb. 2); ihre Länge beträgt 3 bis zu 4·3 μ, die Breite 0·4—0·5 μ. Die auf Pferdeblutserum (Taf. I. Abb. 3) gewachsenen Formen zeigen gleichfalls die gestreckte cylindrische Gestalt, jedoch mit sehr viel weniger regelmäßiger und feiner Körnung. Auf etwas älteren Agarculturen, Kartoffel, bisweilen auch auf Rinderserum bilden sie die Hauptmasse der Colonien.

Die dritte Wuchsform entwickelt sich aus der vorigen, indem zu einem bisweilen excessiv gesteigerten Längenwachsthum eine kolbenförmige Anschwellung eines oder beider Enden hinzutritt. Man findet

diese ungemein charakteristischen Formen ganz vorzugsweise bei der Cultur auf erstarrtem Rinder- und Hammelblutserum, resp. der Löffler-schen Mischung. Der Einfluss dieses Nährbodens auf die Bildung der Keulenformen muss ein ganz specifischer sein, darauf weist schon der Umstand hin, dass sie nach 24stündigem Wachsthum im Brut-schranke, am schönsten und reichlichsten am Rande der Colonien, ge-funden werden. Auf anderen Culturmedien, Agar, Gelatine, Bouillon, Kartoffel, erscheinen sie viel spärlicher und meist erst nach längerem Wachsthum. Sauerstoffabschluss und saure Reaction verhindern, Brut-temperatur, hoher Eiweiß- und Alkaligehalt des Nährbodens begünstigen ihre Bildung. Der einzelne Bacillus erscheint zunächst mächtig in die Länge gestreckt, so dass er 6—8 μ erreicht. Alsdann verändert sich die anfangs cylindrische Form des Stäbchens in der Art, dass das eine Ende desselben sich verschmälert, während das andere sich kolbig ver-dickt und bis auf die doppelte Breite des Stäbchens anschwillt. Die An-schwellung ist seltener eine plötzlich einsetzende, knopfförmige, zumeist bereitet sie sich langsam durch die ganze Länge des Stäbchens vor, so dass die Aehnlichkeit mit einer Flasche oder einer Keule entsteht, deren Handgriff von dem schmalen Ende des Stäbchens dargestellt wird. Zumeist ist auch eine kreisförmige Krümmung des Stäbchens damit verbunden. Sehr häufig findet man neben diesen noch andere Formen, die gleich-sam aus zwei mit ihren schmalen Enden zusammenstoßenden Keulen bestehen (Taf. I. Abb. 5). Dieselben sind meist in gleichem, selten in entgegengesetztem Sinne gekrümmt. Die mittlere Partie erscheint dann stets stark verschmächtigt gegenüber den stark kolbig angeschwollenen Enden. Endlich fehlt es in solchen Präparaten auch nicht an kürzeren, unregelmäßigen geformten Körnern und Prismen, welche als Theile oder Bruchstücke dieser Formen zu betrachten sind.

Die Färbung dieser Stäbchen mit alkalischem Methylenblau zeigt in ähnlicher Weise wie bei den gekörnten Bacillen eine sehr ausgespro-chene Differenzierung des Bacterienleibes in die dunkel gefärbte chro-matische und die blaß blaue Grundsubstanz. Wie dort erscheint die chromatische Substanz vorwiegend in schmale zur Längsachse des Stäb-chens quer gestellte Scheiben angeordnet. Allein die Vertheilung der-selben durch die Länge des Stäbchens ist jetzt eine ganz ungleichmäßige geworden in der Art, dass die chromatische Substanz sich in den kolbig verdickten Enden anhäuft. Entsprechend der Breitenzunahme des End-theiles nehmen auch die chromatischen Scheiben an Breite zu; jedoch erscheinen ihre Grenzen mehr verwaschen, manchmal in Körnchen aufge-löst. An einzelnen Scheiben, zumal den in der Anschwellung gelegenen, lässt sich auch Andeutung einer queren mit der Längsachse parallelen

Spaltung erkennen und an anderen Stellen trifft man überhaupt an Stelle der Scheiben ovale oder runde Körner, welche nur die Hälfte oder zwei Drittheil der Breite des Stäbchens einnehmen. In den verschmälerten Partien des Stäbchens ist die chromatische Substanz meist ganz oder bis auf Reste geschwunden. Innerhalb der endständigen chromatischen Scheiben erkennt man bei stärkster Vergrößerung (Taf. I, Abb. 4) kleinste runde mit Methylenblau schwarzblau gefärbte Punkte, vielleicht mit den von Ernst beschriebenen identisch. In den schmalen Partien liegen sie frei oder nur von Resten der chromatischen Substanz umgeben. Je mehr die chromatische Substanz zusammenschmilzt, desto mehr überwiegt die Grundsubstanz, die sich gleichfalls an den Enden anhäuft, während die mittleren Theile besonders schmal und zart erscheinen. Auch an ihr bemerkt man die Neigung zum Zerfall. Sie wird unkenntlich, schwindet zuerst an dem verschmächtigten Mittelstück, dann auch an den distalen Theilen, so dass die chromatischen Scheiben und Körner frei zu liegen kommen und so die Stäbchen schließlich in Haufen dunkler zum Theil auch abgeblasster Theilstücke mit verwaschenen Rändern aufgelöst erscheinen.

Die Deutung dieser Formen ist eine recht schwierige. Man bezeichnet sie gemeiniglich als „Degenerationsformen". Zarniko der diesen Standpunkt vertritt, führt als Gründe für seine Auffassungen, dass dieselben mit den von Flügge u. a. beschriebenen und abgebildeten Involutionsformen anderer Bacterien die größte Aehnlichkeit haben, dass sie unter ungünstigen Ernährungsverhältnissen entstehen und dass endlich die ungleichmäßige Vertheilung des Protoplasmas innerhalb der Zelle ein Zeichen degenerativer Vorgänge sei. Ich möchte mich dieser Anschauung nur mit einer gewissen Reserve anschließen. Die Aehnlichkeit der kolben- und flaschenförmigen Anschwellungen mit den Involutionsformen anderer Bacterien ist eine rein äußerliche und wir wissen heute, dass diese Wuchsform, ebenso wie eine ungleichmäßige Vertheilung der chromatischen Substanz zu den Eigenthümlichkeiten einer ganzen Gruppe von Bacterien gehört und auch bei lebhaft sich theilenden, vegetativen Formen derselben gefunden werden. Dass dieselben gerade beim Diphtheriebacillus nicht durch den Eintritt ungenügender Ernährung hervorgerufen werden, geht zur Genüge wohl daraus hervor, dass die schönsten und reichlichsten Keulenformen gerade bei Wachsthum auf Rinderserum, und zwar schon nach 24stündiger Entwicklung entstehen. Auch Abbott hat dies durch zahlreiche Versuche bestätigt, in welchen er dieselbe Cultur abwechselnd auf Blutserum und Agar züchtete. Trotz der verschiedensten Zusätze zu letzterem Nährboden gelang es ihm niemals die charakteristischen Keulenformen zu erzielen, wie sie die Diphtheriebacillen auf

Blutserum aufweisen. Nun ist aber das Rinderblutserum für Diphtheriebacillen der weitaus vorzüglichste Nährboden, während sie auf Agar nur relativ kümmerlich gedeihen. Es ist ferner bekannt, dass sie gerade auf Blutserum ihre Lebensfähigkeit und Virulenz besonders lang bewahren. Es wäre absurd angesichts dieser Verhältnisse von ungünstigen Ernährungsbedingungen zu sprechen. Vielmehr spricht das constante Auftreten dieser Formen bei Uebertragung auf Rinderblutserum dafür, dass es sich hierbei zunächst wenigstens um eine eher durch ein Uebermaß an Nährstoffen, vielleicht durch gewisse im Nährmedium enthaltene oder sich anhäufende Stoffe hervorgerufene Wachsthumsanomalie handelt, welcher allerdings der Zerfall, die Degeneration der Zelle auf dem Fuße zu folgen pflegt. Die Eigenthümlichkeit dieser Wachsthumsanomalie scheint mir darin gelegen, dass die Massenentwicklung des Einzelbacillus begünstigt wird, eine Art von „Riesenwuchs" entsteht, während das Fortpflanzungsgeschäft, die Bildung neuer Individuen, eher beeinträchtigt erscheint. An dem Wachsthum des Bacillus ist die einseitige Vermehrung der sonst nur spärlich vorhandenen Hüllsubstanz ganz vorzugsweise betheiligt. Die Vermehrung der chromatischen Substanz hält damit nicht gleichen Schritt, vielleicht wird sie sogar auf Kosten der anderen vermindert. Man gewinnt den Eindruck als ob das einseitige Wachsthum der Hüllsubstanz die riesenhaften Dimensionen des Stäbchens bestimmt und die chromatische Substanz zwingt, sich in dem größeren Raume discontinuierlich und ungleichmäßig zu vertheilen.

Das zweite hervorstechende Merkmal dieser Formen besteht darin, dass alle Anzeichen fehlen, welche auf eine rege Neubildung von Zellen durch Theilungsvorgänge hinweisen. Es fehlen die jugendlichen Entwicklungsstadien und die dafür charakteristische Lagerung. Ein Verständnis dafür ergibt sich vielleicht aus der Ueberlegung, dass hier ja gerade die chromatische Substanz, die ja zweifelsohne Trägerin der generativen Fähigkeiten der Zelle ist, relativ vermindert ist. Vielleicht darf man in der Segmentierung und in der Anhäufung der chromatischen Substanz in den Polen einen Versuch zur Zelltheilung erkennen, der durch die mächtige Entwicklung der einhüllenden Grundsubstanz erschwert, resp. verhindert wird. Dementsprechend kommen auch diesen Formen, insbesondere den als Doppelkeulen bezeichneten, die Merkmale alter und alternder Zellen zu. Die ohnehin geringe Färbbarkeit der Grundsubstanz vermindert sich bis zum völligen Verschwinden derselben; aber auch die chromatischen Scheiben zerfallen in Stücke, ihre Ränder werden verwaschen, wie angenagt und es treten schwächer färbbare Stellen am Rande derselben auf. Nur in diesem Sinne, insofern hier die Theilungsfähigkeit der Zelle beeinträchtigt erscheint und der Einzelbacillus trotz der

günstigsten Ernährungsbedingungen und eines außergewöhnlichen Längenwachsthums frühzeitig der Altersdegeneration verfällt, können die auf Blutserum erscheinenden Keulen als Degenerationsformen bezeichnet werden.

Mit diesen Typen ist aber der Formenkreis des Diphtheriebacillus keineswegs erschöpft. Man begegnet bei Durchmusterung älterer Blutserum-, Gelatine- oder Kartoffelculturen, unter den im rohen Ei gezüchteten oder im Thierkörper vegetierenden Bacillen einer kaum abzugrenzenden Mannigfaltigkeit der Formen, darunter sehr langen unregelmäßig gekrümmten oder geschlängelten flaschen-, und spindelförmig aufgetriebenen Fäden, solchen mit breitem, angeschwollenem Leibe, der durch Einschnürungen getheilt sich wie eine Reihe riesiger Coccen ausnimmt etc. Die Mehrzahl derselben färbt sich mit Methylenblau dunkel oder zeigt einen ganz unregelmäßigen Wechsel heller und dunkler gefärbten Stellen. Nach den Verhältnissen zu urtheilen, unter denen sie auftreten, wird man diese wohl als echte Involutionsformen der Diphtheriebacillen ansprechen dürfen.

Eine auffallende Beobachtung findet sich bei Klein (65), welche er gelegentlich seiner Impfversuche mit Diphtheriebacillen auf Kühe gemacht hat. „Bei Schnitten durch den an der Injectionsstelle entstandenen Tumor erkennt man neben den typischen Diphtheriebacillen zahlreiche Fäden, die sich von ersteren durch ihre Länge und das Vorhandensein von tief gefärbten Körnern in den leichtgefärbten Scheiden auszeichnen. Manche derselben besitzen kugelige oder flaschen- oder kolbenförmige Anschwellungen und erinnern lebhaft an Mycelfäden. Wenn man solche Fäden im Zusammenhang mit einem Mycelpilze antrifft, würde man sie ohne weiters als die sprossenden und im activen Wachsthum begriffenen Hyphen ansprechen.“ Klein neigt sich auch zur Annahme, den Diphtheriebacillus, so wie wir ihn kennen, nur als eine Phase im Lebenscyklus eines den Mycelpilzen morphologisch verwandten Organismus aufzufassen. Ohne mich weiter auf die Discussion dieser Hypothese einzulassen, will ich nur bemerken, dass Abbott (94) bei der Wiederholung der Klein'schen Versuche keinen derartigen Formen begegnet ist und dass auch mir bei der Durchmusterung zahlloser Präparate verzweigte Fäden niemals vorgekommen sind.

In welcher Weise geht die **Vermehrung** und **Fortpflanzung** des Diphtheriebacillus vor sich? Diese erfolgt für gewöhnlich jedenfalls in derselben Weise wie bei allen stäbchenförmigen Spaltpilzen. Die Zelle wächst in die Länge, von den Seiten her entsteht die Einschnürung in der Mitte der Längswand und schließlich trennen sich die beiden Hälften an der Einschnürungsstelle. Dabei kann der Zusammenhang der beiden Stäbchen, wahrscheinlich vermittelt durch die nicht färbbare gemeinsame Scheide, auch nach der Trennung noch eine Zeitlang erhalten bleiben, so dass dann die bekannte Form des Doppelstäbchens, oder wenn die Theilstücke nicht in einer Linie liegen, des Winkelstäbchens daraus resultiert. Solche Bilder, die kurzen Formen überhaupt deuten auf leb-

hafte Theilungs- und Vermehrungsvorgänge. Dagegen scheint da, wo die Differenzierung des Zellinhaltes. die Körnung der Bacillen bereits deutlich erkennbar ist, die Fortpflanzungsfähigkeit derselben beeinträchtigt zu sein. Trotz des beträchtlichen Längenwachsthums unterbleibt die Einschnürung und Trennung in der Mitte. während die chromatische Substanz sich an den distalen Partien anhäuft. Dementsprechend sieht man auch dort, wo solche Formen zur Entwicklung kommen. wie in Rinderblutserum, in alkalischer Bouillon, das Wachsthum trotz der anfänglich rapiden Entwicklung alsbald sistieren.

Diese Verhältnisse sind auch von bestimmendem Einfluss auf die Lagerung der Bacillen. Dieselbe ist ja bei unbeweglichen Arten überhaupt im wesentlichen durch die Wachsthumsrichtung bestimmt. Am deutlichsten kommt sie in flüssigen Nährmedien (Bouillon) bei Untersuchung im hängenden Tropfen zum Ausdruck, sie kann aber auch an den in gewöhnlicher Weise gefärbten Deckglaspräparaten erkannt werden. Da wo die oben beschriebenen Doppelstäbchen vorherrschen, tritt eine gewisse Neigung zur Parallelstellung der Stäbchen zutage. Meist findet man Gruppen von 2—4, bisweilen auch mehr Stäbchen oder Doppelstäbchen nebeneinander gleichsam in Reih und Glied gestellt. Dabei hat man den Eindruck als ob sie durch irgend eine unsichtbare Kittmasse in dieser Stellung festgehalten würden. Trotz Erschütterung und Flüssigkeitsströmungen, von denen die Gruppe hin und her geschleudert wird, ändert sich ihre gegenseitige Lagerung nur wenig oder gar nicht. Man sieht Bilder, wie eine solche Stäbchenreihe durch Quertheilung in zwei zerfällt und die Stäbchen der Tochterreihen in gleicher Weise untereinander vereinigt bleiben. während die Reihen selbst sich gegeneinander verschieben und schließlich sich völlig trennen. Auch da wo die Bacillen in dichten Haufen liegen, kann man noch Andeutung dieser Anordnung sehen. (Vergl. Abb. S. 98.) Sehr selten kommt es dagegen vor, dass durch rasch wiederholte Quertheilung der neugebildeten Bacillen eine Kette hintereinander liegender Stäbchen entsteht, die durch die Hüllmembran noch zu einem gegliederten Faden zusammengehalten werden.

Ein ganz anderes Bild bietet sich bei Betrachtung der lang gestreckten Riesenwuchsformen. wie sie sich vor allem auf Rinderblutserum aber auch in alkalischer Bouillon zu entwickeln pflegen. Dieselben liegen einzeln oder paarweise gekreuzt (×) oder endlich in kleinen quadratisch oder strahlenförmig angeordneten Häufchen. wobei die Enden der Bacillen sich untereinander verflechten. Wir erkennen darin die plattgedrückte Form der Rosette. wie sie bei Untersuchung dieser Bacillen in hängenden Tropfen früher geschildert wurde. Mit Neißer möchte ich diese Lagerung

darauf zurückführen, dass hier die Bildung neuer Fäden durch das Auswachsen der chromatischen Körner und zwar in einer auf die Längsachse der Keule senk rechten Richtung vor sich geht. Auch hier scheint eine unfärb- und unsichtbare Zwischensubstanz die Bacillen einer solchen Gruppe unter einander zu verbinden.

Man hat der Gruppierung der Bacillen namentlich in letzter Zeit Beachtung geschenkt, seit Martin dieselbe als ein differenziell diagnostisches Merkmal zwischen dem virulenten Bacille long und dem harmlosen Bacille court bezeichnet hat. Er beschreibt die ersteren als durcheinander gewirrt (enchevêtrés), die letzteren dagegen als untereinander parallel gelagert. Die Unterschiede sind, wie jeder, der sich mit Diphtherieculturen beschäftigt hat, bestätigen kann, vorhanden; allein sie sind keineswegs beweisend für zwei verschiedene Varietäten des Diphtheriebacillus, sondern können bei einer und derselben Cultur beobachtet werden, je nach dem Nährboden und dem Stadium der Entwicklung, in welchem sie sich befindet. Ja auf demselben Nährboden (Bouillon) kann man je nachdem die Reaction stärker alkalisch oder neutral bis schwach sauer gemacht wird, willkürlich die beiden Typen hervorbringen. Einen beschränkten differential diagnostischen Wert möchte ich diesem Merkmal insoferne zugestehen, als das spärliche Auftreten der Keulenformen und das Auftreten der Parallelstellung bei der Blutserumcultur eines dem Löffler'schen morphologisch wie culturell nahestehenden Bacillus zugunsten der Annahme spricht, dass man es hier nicht mit dem echten, sondern einem der Pseudodiphtheriebacillen zu thun hat.

Viel discutiert ist die weitere Frage, ob außer der Vermehrung durch Theilung auch eine Fortpflanzung durch echte Sporenbildung zustande kommt. Durch die seitdem vielfach bestätigten Versuche Löfflers ist festgestellt, dass der Diphtheriebacillus durch halbstündiges Erhitzen auf 60° mit Sicherheit getödtet wird und dass in den Culturen keine wie immer gearteten Keime sind, denen eine größere Widerstandskraft gegen Erhitzen oder die für Sporen charakteristischen Farbenreactionen zukommen. Eine anderslautende Angabe liegt nur von Babes [19] vor. Er beschreibt wie an einzelnen Stellen der Stäbchen sich Verdickungen markieren, welche sich zunächst scharf begrenzen und mit einer Membran umgeben, während die Mitte hell und glänzend wird. Später erhält man das Bild großer länglicher Sporen, deren Dicke die des Bacillus um das Doppelte übertrifft. Sie sind nach Neißers Sporenfärbung tingierbar, widerstehen der Eintrocknung und der Erhitzung auf 100° Celsius. Eine Bestätigung dieser Befunde liegt nicht vor.

Indes wenn auch von der Entstehung solcher Sporen, wie sie bei Milzbrand gefunden werden, hier nicht die Rede sein kann, so finden sich doch Bildungen, welche morphologisch an die Vorgänge bei der Sporenbildung erinnern. Es wäre dabei zunächst an die im Innern des Bacillus und namentlich an den Endanschwellungen auftretenden glänzenden Körner zu denken, die bereits an anderer Stelle als Verdichtungen der chromatischen Substanz beschrieben und gewürdigt wurden. Ein

Theil derselben ist zweifellos mit den Ernst'schen Punkten und wohl auch mit jenen Gebilden identisch, welche Neißer bei dem Xerosebacillus so eingehend studiert und aufgrund seiner Färbungsresultate als „endogene Sporen" bezeichnet hat. Dieselben sind aber, wie er selbst angibt, durch das Fehlen der Membran, sowie durch die geringere Widerstandsfähigkeit gegen Erhitzung von den sonst als Sporen bezeichneten Gebilden wesentlich verschieden, so dass dieser Name besser vermieden wird. Die Aehnlichkeit dieser Körner mit den endogenen Sporen besteht eigentlich nur bei der Betrachtung des ungefärbten Präparates und war schon Klebs bei der ersten Beschreibung des Diphtheriebacillus aufgefallen. Er glaubte in jedem Stäbchen zwei endständige Sporen zu sehen; später als die Tingierbarkeit derselben bekannt wurde, änderte er seine Anschauung dahin, dass intensiv färbbare Massen die Sporen umgeben sollen. Alle anderen Autoren sind darüber einig, dass typische endogene Sporenbildung beim Diphtheriebacillus nicht beobachtet wird.

Mehr noch als die glänzenden Körner musste das Auftreten der kolbenförmigen Endanschwellungen daran erinnern, dass hier vielleicht ein der Gonidienbildung der höheren Pilze analoger Fortpflanzungsmodus vorliege. Derselbe kommt in der That einer ganzen Gruppe von Spaltpilzen zu, die man wohl auch als eine natürliche Familie der scheiben- und kolbenbildenden Bacillen (Babes) zusammengefasst hat. Die Vermuthung, dass es sich dabei um eine besondere Art der Vermehrung, um die Bildung von Arthrosporen handelt, wurde zuerst von Neißer für den Xerosebacillus ausgesprochen, jedoch in einer späteren Arbeit widerrufen. Auch beim Diphtheriebacillus sprechen alle Beobachtungen in dem Sinne, dass das Auftreten der Keulenformen von äußeren Verhältnissen abhängig ist und dass die in den Anschwellungen gelegenen chromatischen Scheiben und Körner sich nicht wesentlich von den im Verlaufe des Stäbchens vorhandenen unterscheiden. Die an diesen Formen reichen Culturen erweisen sich gegen schädigende Einflüsse (Erhitzung) eher weniger widerstandsfähig.

Gleichwohl scheint es mir nicht zulässig, daraus *den Schluss zu ziehen, dass die Differenzierung des Protoplasmas und die damit zusammenhängende Bildung chromatischer Scheiben und Körner gar nichts mit dem Fortpflanzungsgeschäft zu thun habe.* Darauf weist schon der Umstand hin, dass die Veränderungen gerade dann eintreten, wenn ein Erlöschen der vegetativen Vermehrung durch Theilungsvorgänge beobachtet wird. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass in der differenzierten Bacterienzelle dem chromatischen Antheile derselben die Function des Keimplasmas zufällt. Neißer hat bei dem Xerosebacillus das Aus-

wachsen der Körner zu neuen Bacillen direct beobachtet. „Oft sogar sind ein oder zwei Glieder einer solchen Bacillenreihe schon wieder zu einem Körnerfaden ausgewachsen, so dass T-ähnliche Figuren entstehen." Man wird also in der Concentration der chromatischen Substanz auf gewisse Punkte das Bestreben der Natur erkennen dürfen, die für die Forterhaltung der Art nothwendigen Vorkehrungen zu treffen, in ähnlicher Weise wie dies bei der Sporenbildung der Fall ist. In den chromatischen Körnern selbst sehen wir wieder eine ganze Reihe von Abstufungen in der Färbungsintensität, welche auf die mehr oder weniger fortgeschrittene Verdichtung und Retraction des Chromatins hinweist. Besonders ausgezeichnet durch intensive Färbung wie durch Größe sind die endständigen Körner und wir werden nicht fehlgehen denselben eine erhöhte und länger anhaltende Keimfähigkeit zuzuschreiben als den anderen weniger ausgezeichneten Körnern. In ähnlicher Weise sehen wir auch da, wo es zur keulenförmigen Anschwellung der Enden gekommen, dass es in der Regel die an diesen Stellen gelegenen Chromatinkörner sind, welche die dunkelste Färbung und die schärfsten Contouren aufweisen. Sie sind es auch, welche am längsten der in den centralen Partien beginnenden Abnahme der Färbbarkeit Widerstand leisten und somit werden wir den chromatischen Scheiben und Körnern und speciell den in den Endanschwellungen gelegenen, wenn sie auch nicht bis zur Bildung von typischen Sporen fortschreiten, eine Bedeutung zur Forterhaltung der Art nicht absprechen können.

In der That zeigen die Diphtherieculturen eine bei ihrer sonstigen Empfindlichkeit auffallende Widerstandsfähigkeit gegen Austrocknung. Löffler fand, dass Reinculturen an Seidenfäden angetrocknet im Zimmer durch 3—4 Wochen, im Exsiccator durch 5—10 Wochen, einzelne bis zu 14 Wochen lebensfähig blieben. Das Licht hat einen schädigenden Einfluss. Die in ganz gleicher Weise hergestellten und im Exsiccator aufbewahrten Seidenfäden waren, bei Tageslicht aufbewahrt, nach 121 Tagen steril, während die ebenso im Dunkeln aufbewahrten noch nach 189 Tagen Entwicklung zeigten. Auch die Culturen behalten sehr lange ihre Uebertragungsfähigkeit. Nach Löffler zeigten sich dunkel gestellte Gelatineculturen bei Uebertragung auf Serum noch nach 188, 232, 299 und 331 Tagen lebendig: nach Klein soll dies sogar nach 18 Monaten noch der Fall sein. Park gibt für Agarculturen eine Lebensdauer von 7 Monaten, Abel [138] von 160—170 Tagen an. Serumröhrchen waren nach 155 (Hofmann-Wellenhof), nach 70, nach 160 Tagen noch übertragungsfähig während ein anderes zu gleicher Zeit beschicktes Röhrchen nach 65 Tagen steril war. Augenscheinlich kommen bisher noch unbekannte Verhältnisse bei der Lebensdauer der Culturen in Betracht.

Ich selbst war, ohne diesem Punkte meine specielle Aufmerksamkeit zu widmen, im Laufe meiner Untersuchungen selbstverständlich oft in der Lage von alten eingetrockneten Culturen Uebertragungen vorzunehmen. Ich fand dieselben schon nach 3—4 Wochen, stets aber nach Ablauf von 3 Monaten abgestorben und nicht mehr entwicklungsfähig, auch wenn große Massen in Bouillon überimpft wurden. Agarculturen giengen viel früher ein als die auf Blutserum, wogegen ich von einer durch $1^1/_2$ Jahre aufbewahrten Bouilloncultur noch reichlich Colonien erhielt. Ich möchte glauben, dass der Umstand, dass meine Culturen auf festen Nährböden stets im Brutschranke aufbewahrt und daher stark ausgetrocknet wurden, die Erklärung für die kurze Lebensdauer derselben liefert. Das abweichende Verhalten der Bouillonculturen in dieser Beziehung soll an anderer Stelle besprochen werden.

Der Bacillus gedeiht am besten bei *Zutritt der Luft,* resp. *des Sauerstoffes*; weniger gut, wenn er in einem anderen Gas oder in Buchner'schen Röhren gezüchtet wird. Vertheilt man Keime des Bacillus in Nährgelatine und lässt sie dann auswachsen, so erreichen nur die oberflächlichen Colonien eine beträchtlichere Größe. Durchleiten von Luft durch Bouillonculturen begünstigt die Vermehrung. Entsprechend diesem Sauerstoffbedürfnis gedeiht der Bacillus am besten auf der schräg erstarrten Oberfläche der festen Nährböden. In einem gewissen Gegensatz hiezu steht die Thatsache, dass der echte Diphtheriebacillus bei Stichculturen in Agar sich ganz vorzugsweise in der Tiefe des Stichcanales entwickelt. Nach Versuchen von D'Espine [55] soll bei Züchtung unter Sauerstoffabschluss die Virulenz der Culturen durch das Zugrundegehen einer großen Zahl von Bacillen sich rasch vermindern.

Seine *Vegetationsfähigkeit* ist beschränkt auf die Temperatur zwischen 22—40° Celsius. Das Optimum liegt zwischen 33—37°. Ist die Temperatur niedriger oder höher, so ist das Wachsthum sehr verlangsamt. Bei Züchtung in der Temperatur zwischen 37—40° soll auch die Virulenz gegenüber den Meerschweinchen vermindert werden.

Im hängenden Tropfen untersucht ist er gänzlich unbeweglich, auch sind keinerlei Cilien oder Bewegungsorgane bekannt.

Die *Reaction des Nährbodens*, auf dem der Bacillus gedeihen soll, muss eine schwach aber deutlich alkalische sein. Die Grenzen, innerhalb deren der Bacillus sich überhaupt noch entwickelt, sind von Boer [130] nach einer von Behring angegebenen Methode festgestellt worden. Abtödtung der Bacillen tritt ein bei einem Gehalt von 0·06% Normalsalzsäure für frische, 0·15% für 24 Stunden alte Blutserumculturen bei zweistündiger Einwirkung. Der Gehalt entspricht 17, resp. 42 Cubikcentimeter Normalsäure pro Liter Bouillon. Von Schwefelsäure sind etwas höhere

Werte nothwendig. Die äußerste Grenze nach der alkalischen Seite hin beträgt 0·3, resp. 0·35% Normalnatronlauge oder 75, resp. 88 Cubikcentimeter pro Liter. Die Diphtheriebacillen verhalten sich in dieser Richtung ähnlich den Milzbrandbacillen, während Typhus beispielsweise sehr viel höhere Säure-, die Cholerabacillen sehr viel höhere Alkalimengen ertragen. Behring und Boer bedienen zur Züchtung der Diphtheriebacillen sich einer Bouillon, welche 6—8 Cubikcentimeter Normalnatronlauge pro Liter enthält. Kleine Schwankungen der Reaction innerhalb der angeführten Grenzen äußern auf die Vegetationsfähigkeit der Bacillen nur geringen Einfluss; am ehesten noch gegen die untere (Säure-) Grenze zu. Dagegen scheinen sie auf die Art der Entwicklung in der Bouillon und die dabei auftretenden Wuchsformen nicht ohne Einfluss zu sein.

Zu wiederholtenmalen wurde folgender Versuch angestellt. Zu abgemessenen Mengen einer genau neutral eingestellten Bouillon werden wechselnde Quantitäten von $^1/_{10}$ Normalalkali und -Säure hinzugefügt. Das Wachsthum der Diphtheriebacillen stellt sich nahezu gleichmäßig auf allen Gläsern, vielleicht etwas später und spärlicher auf den mit den größten Säuremengen beschickten ein. Auf diesen scheinen auch die Flocken gröber und fester und die Klärung der Flüssigkeit tritt früher ein als in der alkalischen Reihe. Hier sind die Flöckchen kleiner und zahlreicher, die Trübung dichter, der Bodensatz von mehr schleimiger Beschaffenheit. Untersucht man denselben mikroskopisch, so trifft man im hängenden Tropfen die Rosetten mit den langen Bacillen, im gefärbten Präparate zahlreiche keulenförmige, angeschwollene Bacillen in der charakteristischen wirren Lagerung an. Dagegen zeigen die in den saueren Gläsern entwickelten Bacillen während der ganzen Beobachtungsdauer den Typus und die Lagerung der in rascher Vermehrung begriffenen Stäbchen, kurze keilförmige oder cylindrische Formen mit Neigung zur Parallelstellung, nur wenige oder keine Keulenformen (Bacille court).

Die Diphtheriebacillen gedeihen am besten auf eiweißreichen Nährböden, Blutserum, Fibrin, Ei, Fleischinfus-Pepton-Bouillon. Das ungemein üppige, rasche Wachsthum der Colonien auf denselben wird bekanntlich dazu benützt, sie aus dem Bacteriengemenge, das auf den Schleimhäuten des Rachens und in den Membranen vorhanden ist, zu isolieren. Uebrigens verhalten sich diesbezüglich nicht alle Serumarten gleich. Kohlehydrathaltige Nährböden, Agar, Kartoffel sagen den Bacillen sehr viel weniger zu, während sie auf der Gelatine innerhalb der ihr zugewiesenen Temperaturgrenzen sich kräftig entwickeln. Traubenzucker wird von dem Bacillus nicht in merkbarer Weise zersetzt und hat, dem Nährboden zugesetzt, keinen Einfluss auf das Wachsthum. Dagegen wird das Glycerin unter Bildung eines saueren Körpers zerlegt und begünstigt, in der Menge von 6% dem Agar zugesetzt, das Wachsthum, wenngleich ich die Differenz gegenüber dem gewöhnlichen Agar nicht so beträchtlich gefunden habe als andere Autoren. Abbott macht darauf aufmerksam, dass die auf Glycerinagar gezüchteten

Bacillen schlankere Formen und eine regelmäßigere, feinere Körnung zeigen als die zur Controle auf gewöhnlichem Agar gezüchteten. Setzt man dem Blutserum Glycerin zu, so nicht man auch dort etwas kürzere Wuchsformen, die besonders reich sind an den dunkelblau sich färbenden Punkten. Bei Zusatz von 20% Glycerin blieb das Wachsthum gänzlich aus.

Erst durch die Beobachtung von Guinochet, welcher Diphtheriebacillen auf eiweißfreiem menschlichen Harn züchtete, wurde man darauf aufmerksam, dass der hohe Eiweißgehalt nicht unbedingt erforderlich ist zum Wachsthum derselben. Gamaleia [102] fand dann folgende gleichfalls nahezu eiweißfreie Mischung für geeignet zu ihrer Züchtung:

Liebig Fleischextract	5·0
Glycerin	40·0
Kochsalz	5·0
Wasser	1000·0

Nach Hüppe kann auch Asparagin dem Diphtheriebacillus als Eiweißquelle dienen. Dagegen ist er nicht imstande sich auf den ganz einfach zusammengesetzten Nährlösungen von Pasteur, Naegeli, Cohn zu entwickeln.

Wachsthum auf den Nährböden. Die bacteriologische Methodik hat in der Art des Colonienwachsthums auf verschiedenen Nährsubstraten ein neues und wichtiges Charakteristicum der Bacterien aufgefunden. Die Colonien des Diphteriebacillus auf festem Nährmedium zeigen entsprechend der mangelnden Beweglichkeit eine gleichmäßige Ausbreitung nach allen Seiten hin, den isodiametrischen Typus (Buchner). Die Ausbreitung erfolgt durch den Druck, welcher sich infolge fortwährender Neubildung im Innern der Bacterienmasse erzeugt. Die Colonie sucht sich daher, da wo die Vegetationsbedingungen günstig sind, der Kugel- oder Tropfenform zu nähern, wie dies bei den jungen Colonien auf Blutserum beobachtet wird. In flüssigen Nährmedien hat er die Neigung durch Verfilzung der Fäden oder auch durch Ausscheidung einer verbindenden Zwischensubstanz kleine Flöckchen zu bilden, die sich dann zu Boden senken und an den Wandungen des Glases haften. Auf die Verschiedenheiten der Lagerung und des Aussehens der Bacillen je nach dem Nährboden, auf dem sie sich entwickeln, soll im folgenden noch aufmerksam gemacht werden.

Derjenige Nährboden, auf welchem die Diphtheriebacillen am häufigsten gezüchtet werden und auch am besten gedeihen, ist das durchsichtige erstarrte Kälber- oder Hammelblutserum, dem man nach Löffler noch ein Drittel seines Volumens an neutralisierter Kalbfleischbouillon zusetzt. Diese Bouillon soll 1% Pepton, 1% Traubenzucker und

$1\frac{1}{2}\%$ Kochsalz enthalten. Der besondere Vorzug des Kälber- oder Hammelserums dürfte wohl in dem größeren Alkalascenzgrade desselben gegenüber dem Rinderblutserum liegen; indes gedeihen die Diphtheriebacillen auch auf diesem mit oder auch ohne den erwähnten Bouillonzusatz ganz gut, wenn auch vielleicht etwas weniger üppig. Glycerinzusatz zum Serum bietet keine besonderen Vortheile.

Die Herstellung und Conservierung eines für die Züchtung von Diphtheriebacillen geeigneten Blutserums gelingt auch bei großer Uebung und Sorgfalt nicht immer in gleicher Weise. Wahrscheinlich handelt es sich um Schwankungen in der Zusammensetzung des Blutes, das auch in Bezug auf seine Ausbeute an Serum große Unterschiede zeigt. Bei Verwendung von Rinderblutserum kann man der Löffler'schen Mischung noch etwas Alkali zusetzen. Einigemale ist die Bereitung auch daran gescheitert, dass das Gemisch von Serum und Bouillon trotz lange fortgesetzter Erhitzung nicht erstarren wollte. Man vermeidet dies, indem man weniger Bouillon (1 : 4 oder nur 1 : 5) zusetzt. Bei zu hoher Erhitzung erstarrt das Blutserum zu einer weißlich-gelben bröckeligen Masse, die bei Berührung mit der Nadel einreißt. Die Bacillen geben auf diesem nur äußerst spärliche Culturen. Ebenso versagt die Impfung oft, wenn älteres, an der Oberfläche eingetrocknetes Blutserum verwendet wird.

Werden Diphtheriebacillen auf Blutserum geimpft und bei Körpertemperatur aufbewahrt, so sind schon nach 12—14 Stunden die ersten Anfänge der Entwicklung zu sehen: kleine mit unbewaffnetem Auge eben erkennbare, zunächst noch durchsichtige Körnchen. In den nächsten Stunden nehmen sie rasch an Größe zu, so dass sie nach 18—20 Stunden schon die Größe eines Stecknadelkopfes erreichen und im auffallenden Lichte eine deutliche milchweiße Farbe erkennen lassen. Dabei zeigt die Colonie scharf abgeschnittene und steil ansteigende Ränder, hohe, kuppenförmige Wölbung der Oberfläche.

Nach 24—48 Stunden hat die Colonie bereits den Durchmesser von 3 Millimeter erreicht und stellt ein erhabenes, feucht glänzendes weißes Knöpfchen dar. Die weiße Farbe hat jedoch im Vergleiche zu den Colonien gewisser weisser Coccen und anderer Arten einen leichten Stich ins Gelbliche, bisweilen trifft man geradezu gelblich gefärbte Colonien an. Von diesem Zeitpunkte an wird das Massenwachsthum der Colonie ein sehr viel langsameres. Die seitliche Ausbreitung der Colonie geht in der Weise vor sich, dass an der Peripherie des Kreises sich neue Wachsthumscentren bilden, die dann zu einer halbkreisförmigen Ausbuchtung der Colonie Veranlassung geben: es entsteht so der gebuchtete, eingekerbte Rand älterer Colonien. Infolge der Austrocknung sinkt die Colonie etwas in sich zusammen, sie wird flacher, wenngleich die Ränder noch immer steil abfallen, und ihre Oberfläche verliert den feuchten Glanz, sie wird matt wie gestichelt und zeigt nunmehr ein System feiner concentrischer Linien, respective Erhabenheiten, welche den Jahresringen der Bäume ähnlich, die Perioden des

stärkeren und schwächeren Wachsthums der Colonie erkennen lassen. Bei mehrere Wochen alten Colonien lässt sich auch eine terrassenförmige Abstufung und eine radiäre Streifung von der Mitte gegen die Peripherie zu erkennen.

Wo die Aussaat nicht in Form eines einzelnen Keimes, sondern durch Ausstrich über die schräg erstarrte Serumfläche erfolgte, bildet sich innerhalb 24 Stunden eine weiße, erhabene, noch etwas transparente Leiste, die dann äußerst langsam in die Breite wächst, vorwiegend in den unteren Partien, wo eben durch die von oben verschwemmten Keime eine seitliche Anlagerung begünstigt wird. Die angeführte und für Diphtheriebacillen bis zu einem gewissen Grade charakteristische Wachsthumsenergie ist übrigens nicht in allen Fällen und bei allen Culturen in gleichem Maße vorhanden. Auf schlechtem oder oberflächlich eingetrocknetem Blutserum ist das Wachsthum ein sehr viel spärlicheres und dasselbe kann man bei Aussaat von Keimen beobachten, welche durch lange Züchtung auf einem und demselben Nährboden oder durch Einwirkung von Desinficientien abgeschwächt sind.

Außer den genannten habe ich auch noch andere Serumarten auf ihre Brauchbarkeit zur Züchtung von Diphtheriebacillen geprüft. Einen neuen, bisher noch zu wenig verwendeten Nährboden fand ich in dem Fibrinkuchen und dem Serum des Pferdeblutes. Ausgehend von dem Gedanken, dass den Diphtheriebacillen das Fibrin, das ja die Grundsubstanz der Membranen bildet, ganz besonders zusagen müsse, suchte ich nach einer Form, in welcher dieses bequem und möglichst frei von rothen Blutkörperchen für Züchtungszwecke verwendet werden könnte. Ich fand dieselbe in der mächtigen weißen Fibrinschicht, welche sich bei der Gewinnung des Pferdeblutes oberhalb des rothen Coagulums bildet. Man fängt das Blut mit möglichster Sorgfalt in einem sterilisierten cylindrischen Gefäße auf, das sofort in Eis gestellt wird und dort ruhig solange verbleibt, bis sich Serum und Blutkuchen deutlich geschieden. Alsdann kann das Serum abgegossen und in gleicher Weise wie Rinder- oder Hammelblutserum verwendet werden. Aus dem oberen speckhäutigen Theile des Coagulums werden Scheiben geschnitten, die in Dosen gebracht und in gewöhnlicher Weise im Dampftopfe sterilisiert werden. Es wird dabei noch Serum ausgepresst, das an der Oberfläche coaguliert. Um auf Fibrin selbst zu züchten, muss die oberste Schicht mit sterilem Messer entfernt werden. Das Wachsthum ist ein ungemein üppiges, ähnlich, jedoch stärker als das auf der Eischeibe. Im mikroskopischen Bilde erscheinen die auf Pferdeblutserum oder Fibrin gezüchteten Bacillen als zarte, schlanke Stäbchen ohne ausgesprochene Körnung. Keulen-

formen werden sehr viel seltener angetroffen als in Rinderblutserumculturen. (Tafel I, Abb. 3).

Sehr viel ungünstiger waren die Resultate, die ich bei der Züchtung auf Hundeblutserum erhielt. Es kam nur zu einer spärlichen Entwicklung der Colonien. Die Bacillen zeigten verkümmerte Formen. Schließlich habe ich noch einen Versuch mit dem aus Aderlassblut gewonnenen menschlichen Serum gemacht. Die Entwicklung der Colonien war eine ziemlich üppige in Form milchweißer saftiger Knöpfchen. Mikroskopisch zeigten sich Bacillen, ganz ähnlich den auf Pferdeblutserum entwickelten. Auch Frosch hat die Thatsache constatiert, dass Diphtheriebacillen sich auf menschlichem Blutserum gut entwickeln, indem er nach dem Vorgange Pfeiffers schräg erstarrte Agarröhren mit Blut bestrich. Die Diphtheriebacillen wuchsen auf dieser Blutschicht ebenso gut wie auf Blutserum.

Ich erwähne noch kurz einer Methode der Plattencultur auf Blutserumröhren, die, wenngleich längst bekannt, doch weniger geübt wird, als sie es verdient. Ich habe sie zum erstenmale im Institut Pasteur in den von Roux geleiteten Cursen in Anwendung gesehen. Man impft eine kleinste Menge der zu untersuchenden Cultur in das klare Condenswasser eines Blutserumröhrchens, vertheilt sie darin gut durch kräftiges Schütteln und lässt dann die Flüssigkeit durch Senken der Röhre über die Fläche des schräg erstarrten Serums hinwegfließen. Alsdann wird das Glas wieder in senkrechter Stellung im Brutschrank aufbewahrt. Es entwickeln sich entsprechend den einzelnen Keimen, welche bei dem Ueberströmen der Flüssigkeit haften geblieben, schön disseminierte Colonien, welche ohne Schwierigkeit die Abimpfung gestatten.

Das Wachsthum der Diphtherie auf **Agar** wird sehr verschieden angegeben. Löffler hat darüber keine Angaben gemacht. Erst Flügge fand, dass Agar ein guter Nährboden für den Diphtheriebacillus ist. „Auf den Agarplatten erscheinen die jüngsten in der Tiefe gelegenen Colonien bei 80facher Vergrößerung als runde oder ovale, dunkelbraune, grobkörnige, nicht ganz scharf contourierte Scheiben. Oft stoßen mehrere Colonien zusammen, so dass unregelmäßige Figuren entstehen. Die oberflächlichen Colonien sind graugelblich mit körniger, fast netzartig rauher Oberfläche und zartem welligen Rand.“ Das Agar insbesondere mit Zusatz von 6% Glycerin ist in neuerer Zeit mehr und mehr in Aufnahme gekommen und viele Autoren bedienen sich ausschließlich der Agarplatten zur Isolierung der Diphtheriebacillen aus den Membranen (Koplick, Park, Concetti u. a.). Dem gegenüber gibt Hofmann an, dass der echte Löffler'sche Bacillus auf Agar nur schlecht wächst und auf Agarplatten von anderen Bacterien leicht überwuchert wird. Meine eigenen Erfahrungen stimmen mit denen Hofmanns überein. Auf schräg erstarrtem Agar findet man zwar bei reichlicher Impfung bereits nach 24 Stunden eine wahrnehmbare Entwicklung; allein dieselbe

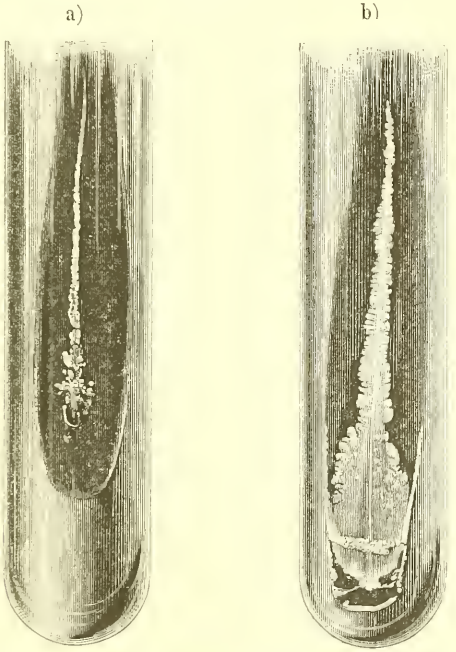
bleibt eine spärliche. Der Impfstrich erscheint mit kleinen, flachen, durchsichtigen Schüppchen bedeckt, die nur bei längerem Wachsthum sich zu einer flachausgebreiteten weißlichen Colonie mit gebuchteten Rändern verdichten. Bei Stichimpfung gewahrt man in den ersten Tagen nur im Stichcanale Entwicklung zahlreicher kleiner Pünktchen, die alsbald sistiert und trotz langer Beobachtung nicht weiter zunimmt. Eine Ausbreitung an der Oberfläche des Agar fehlt anfangs ganz und nicht selten auch dauernd. In der Mehrzahl der Fälle bildet sich jedoch am 3.—4. Tag ein zartes weißliches Häutchen, das sich vom oberen Rande des Stichcanales an ausbreitet, niemals jedoch mehr als die Hälfte der Oberfläche des Agars überzieht, häufig sich nur bis wenige Millimeter vom Stichcanal ausbreitet. Auch diese oberflächliche Colonie besteht aus den erwähnten dünnen, weißlich schimmernden Schüppchen, sie bleibt stets flach, trocken, matt und zeigt eine terrassenförmige Anordnung der Schichten, die gegen die Peripherie zu dünn und durchsichtig werden. Ich habe eine große Zahl der Diphtherieculturen wiederholt und sorgfältig auf dieses Verhalten hin geprüft und wohl geringfügige individuelle Unterschiede, niemals aber ein entschiedenes Abweichen von dieser Regel gefunden; niemals sah ich einen feuchtglänzenden, erhabenen Rasen oder eine saftige weiße Leiste, wie sie bei den auf Agar gut gedeihenden Bacterien, insbesondere den Hofmann'schen Pseudodiphtherie-Bacillen gefunden werden. Die nach einer Photographie im Holzschnitte ausgeführte Abbildung (Abb. 1) gleichaltiger Culturen des echten und des Pseudo-Diphtheriebacillus soll diese Unterschiede in der Wachsthumsenergie veranschaulichen. Auch eine Aenderung dieser Eigenschaft im Laufe fortgesetzter Züchtung und häufiger Uebertragung auf Agar, wie dies Fraenkel gesehen hat, konnte ich bei meinen Culturen nicht beobachten. Im Gegentheil wurde bei längerer fortgesetzter Züchtung auf Agar das Wachsthum immer spärlicher und blieb in einzelnen Fällen gänzlich aus.

Aehnlich sind die Resultate, die ich mittels der Agarplattenmethode erhielt. Ich kann das charakteristische Aussehen der grobgekörnten Colonien nach 48stündigem Wachsthum bestätigen; jedoch blieb die weitere Entwicklung zumeist aus. Auf in Petri'sche Schalen eingeschlossenen Agarplatten zeigte sich kein weiteres Wachsthum, während andere Colonien üppig gediehen. Wurden Agarplatten von älteren, lange nicht mehr übertragenen Culturen gegossen, so blieben die Colonien von mikroskopischer Kleinheit. Ihre Anwesenheit konnte erst bei Betrachtung der Platte mittels schwacher Vergrößerungen festgestellt werden; mitunter blieben sie auch gänzlich aus. Eine ähnliche Beobachtung macht auch Park, indem er angibt, dass es ihm nicht gelang, von den durch Anwendung

der Antiseptica geschwächten Bacillen-Culturen auf Agarplatten zu erhalten, während sie sich auf Blutserum noch entwickelten.

Dass es sich dabei nicht um besondere Eigenthümlichkeiten der von mir gezüchteten Bacillen handelt, geht daraus hervor, dass ich dieses Verhalten in München wie in Graz in ganz übereinstimmender Weise beobachten konnte, und dass auch die Cultur, welche ich durch Vermittlung des Herrn Dr. J. Rotter aus dem Berliner hygienischen Institute, sowie mehrere von Herrn Dr. Brunner aus Zürich erhaltene das gleiche Verhalten zeigten. Eher könnte man an kleine Verschiedenheiten in der Zusammensetzung der Nährboden denken, und ich erwähne deshalb, dass das in dem Laboratorium des Herrn Professors Klemensiewicz gebrauchte Nähragar $1^1/_2{}^0/_0$

Abb. 1.



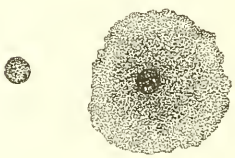
4 Tage alte bei Körpertemperatur gehaltene Culturen a) des Löffler'schen Bacillus b) des Hofmann'schen Pseudo-Diphtheriebacillus.

Agar, circa $6^0/_0$ Glycerin, $1^0/_0$ Traubenzucker, $1^0/_0$ Pepton und $^1/_2{}^0/_0$ Kochsalz enthielt. Durch eine Mischung mit sterilem, nicht erstarrtem Blutserum konnte es zu einem für Diphtheriebacillen sehr günstigen Nährboden gemacht werden, und ich bediente mich, wo es sich um Isolierung der Keime behufs Gewinnung sicherer Reinculturen handelte, in der Regel dieses Verfahrens. Es wurde das zur Verflüssigung erhitzte und bis auf 40° abgekühlte Agar mit einem Drittheil seines Volumens an Blutserum, das vorher auf 40° erwärmt war, gemischt, geimpft und in Petri'sche Schalen ausgegossen. Die Colonien sind schon nach 24 Stunden entwickelt. Die tiefen zeigen dunkel olivgrüne Färbung und unregelmäßig gezähnelten Rand; die oberflächlichen die grobkörnige chagrinierte Zeichnung, wie auf den Agarplatten. Nur ist

die Entwicklung eine sehr viel raschere und üppiger; einzelne derselben bilden weiße erhabene Scheiben von 2—3 Millimeter Durchmesser. Im Innern derselben die Bacillen in dichten parallel gestellten Reihen, gegen den Rand zu, bilden sie zerstreute Gruppen. (Abb. 2 und 3.)

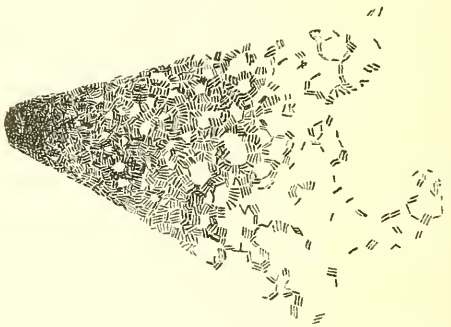
Das Wachsthum der Diphtheriebacillen auf **Gelatine** war zwar schon Löffler bekannt, allein erst Ortmann zeigte, dass sie für die Cultur desselben praktisch verwertbar ist. Ich stimme mit Zarniko überein, wenn er sagt, dass die Gelatine innerhalb der ihr zugewiesenen Temperaturgrenzen einer der vorzüglichsten Nährböden für den Diphtheriebacillus ist, jedenfalls viel besser als Agar, wie die dicke saftige Beschaffenheit der alten Culturen beweist. Auf der bei 24° gehaltenen Gelatineplatte bemerkt man nach 24 Stunden mikroskopisch kleine, hellbraune grobkörnige Scheiben mit scharfer Contour. Dieselben wachsen am zweiten

Abb. 2.



24-stündige Colonien von Blutserum-Agarplatte ca. 60fache Vergrößerung.

Abb. 3.



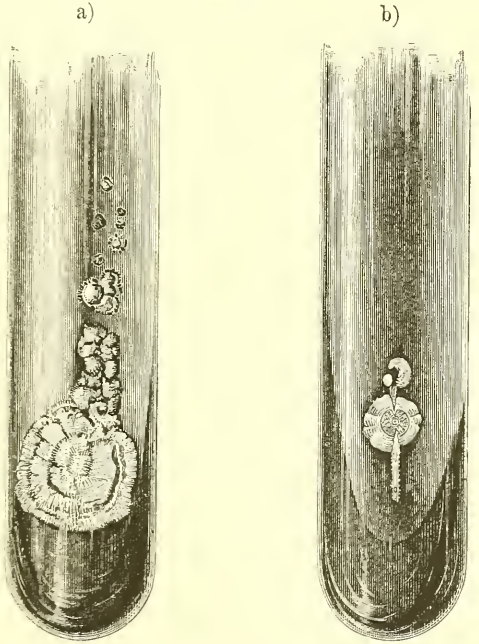
Randpartie der nebenstehenden oberflächlichen Colonie nach einem Klatschpräparat ca. 600fache Vergrößerung.

Tage zu mikroskopisch sichtbaren, feinsten Pünktchen heran. Mit schwacher Vergrößerung gewahrt man um viele derselben, welche an der Oberfläche liegen, einen kreisförmigen, zarten Hof mit leicht gezähneltem Rande. Am dritten Tage haben die Colonien eine Größe bis 0·25 Millimeter erreicht. Der Rand ist heller und zeigt Chagrinzeichnung, während die Mitte gleichförmig dunkelgraubraun erscheint. — Im Verlaufe des weiteren Wachsthums verlieren die Colonien ihren regelmäßigen Contouren. Es bilden sich nämlich am Rande der Colonien neue Wachsthumscentren; so wird die ursprüngliche Kugel rings von Zellkugeln besetzt, welche, wo sie zusammenstoßen sich gegenseitig abplatten. Die Colonie in ihrer Gesammtheit erhält auf diese Weise die Maulbeerform (Zarniko).

Die Stichcultur in Gelatine wächst vorzugsweise in die Tiefe, zumeist fehlt, ebenso wie auf Agar, die oberflächliche Ausbreitung. Der

Canal ist nach 24 Stunden wie mit einem feinen weißen Staub bedeckt und verwandelt sich nach einigen Tagen in einen derben Zapfen, dessen Ränder mit kleinen weißen Kügelchen besetzt sind. Im Strich auf schräg erstarrter Gelatine sieht man am zweiten oder dritten Tage eine saftige, erhabene Leiste, die sehr langsam in die Breite wächst, jedoch schließlich die halbe Breite des Reagensglases einnehmen kann. Dabei zeigt sie eine ähnliche milchweiße Farbe wie die Colonien auf Blutserum und die dort erwähnte concentrische und radiäre Zeichnung.

Abb. 4.



4 Wochen alte Gelatinecultur bei 22° gehalten a) des Hofmann'schen Pseudo-Diphtheriebacillus, b) des Löffler'schen Bacillus.

(Vergl. Abb. 4 b.) Die Entwicklung ist jedoch weniger üppig, als diejenige des unter gleichen Bedingungen gezüchteten Pseudo-Diphtheriebacillus. Das Wachsthum erfolgt bei einer Temperatur, die zwischen 24—22° schwankt, jedenfalls nicht unter die letztere Grenze herabgeht.

In **Bouillon** — aus Fleischinfus mit Pepton 1%, Kochsalz ½%, mit oder ohne Traubenzucker bestehend — bildet sich nach 18—20 Stunden meist eine diffuse feine Trübung der gesammten Flüssigkeit, die aus kleinsten Flöckchen besteht und sich an den abhängigen Stellen des Glases zu einem zarten staubförmigen Niederschlag verdichtet. Derselbe

haftet ziemlich fest an der Seitenwand des Glases, am Boden bildet er eine dickere Schichte, die sich beim Schütteln in Form einer kleinen Wolke erhebt. Bei längerer Beobachtung nimmt die Trübung anfangs noch etwas zu, später jedoch wird die Flüssigkeit stets klar und nur am Boden des Glases hat sich ein dichter weißlicher, schleimig-flockiger Bodensatz angesammelt.

Als die seltenere Form der Entwicklung ist mir die von den Autoren gewöhnlich beschriebene Bildung gröberer Flocken vorgekommen, die bei vollständig klarer Flüssigkeit am Boden und den Seitenwänden des Glases haften und beim Schütteln gleich Schneeflocken durcheinanderwirbeln. Es sind, wie Zarniko angegeben, Einzelcolonien, in denen die Bacillen durch eine verbindende Masse nach Art der Zoogloea zusammengehalten werden. Nur durch sehr heftiges Schütteln gelingt es diese Verbände zu zertheilen. Auch bei lang fortgesetzter Entwicklung trübt sich die Bouillon niemals. Diese Art der Bouilloncultur, welche als die typische angesehen wird, ist mir nur in einer sehr geringen Zahl von Fällen begegnet. Unter 30 Culturen verschiedener Abstammung, die ich speciell auf dieses Verhalten untersucht, nur zweimal. Indes mag nicht nur die Eigenart der Bacillen, sondern auch die Beschaffenheit, Reaction des Nährbodens (siehe S. 91), die Vegetationsfähigkeit der Cultur etc. von Einfluss darauf sein. Auch bei ein und derselben Cultur ist das Verhalten kein constantes. So sah ich bei einer Cultur, die anfangs diffuses Wachsthum darbot, die Flockenbildung in Bouillon erscheinen, nachdem sie durch $1^1/_2$ Jahre auf Bouillon überimpft aufbewahrt war. Auch beweisen zahllose Uebergangsformen zwischen den beiden Typen, dass es sich nur um graduelle Unterschiede handelt, indem es auch bei der diffusen Trübung ähnliche nur sehr viel kleinere Zellverbände vorhanden sind. Nicht selten findet man schon auf den wenige Tage alten Bouillonculturen ein zartes, schillerndes Häutchen. Regelmäßig trifft man diese Deckenbildung auf sehr alten Bouillonculturen. Dasselbe besteht, wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, aus Haufen von abgestorbenen schlecht färbbaren Bacterienleibern.

Setzt man der Bouillon Lakmus zu oder verfolgt man sonst das Verhalten der Reaction, so bemerkt man, dass die anfangs deutlich alkalische Bouillon manchmal schon im Laufe des zweiten Tages ihre Reaction ändert. Die Säuerung ist nicht durch Kohlensäure bewirkt, da sie beim Kochen nicht verschwindet, und hält dann durch verschieden lange Zeit an. Nach Roux und Yersin, welche zuerst auf diese Aenderung der Reaction aufmerksam gemacht hatten, wird dieselbe nach einiger Zeit wieder alkalisch. Eine bestimmte Frist, innerhalb welcher dieser Rückschlag der Reaction eintritt, geben sie nicht an; doch

lassen ihre Angaben erkennen, dass die Bouillon meist nach 23—42 Tagen wieder alkalisch geworden. Der Umschlag bleibt aus, wenn die Bouilloncultur gegen Luft abgeschlossen ist. Er tritt viel rascher (schon am 5. Tage) ein, wenn Luft durchgeleitet wird, wie dies bei den von Fernbach angegebenen Ballons möglich ist. Die Autoren schließen daraus, dass es sich dabei um eine durch den Zutritt des in der Luft enthaltenen Sauerstoffes hervorgerufene Oxydation stickstoffhaltiger Substanzen handelt. Gleichzeitig entsteht dabei Ammoniak, wie das Auftreten von Trippelphosphatkrystallen in den durch mehrere Monate aufbewahrten Bouillonculturen beweist. Ob noch andere Basen unter diesen Umständen gebildet werden, ist unbekannt. Ist in der Bouillon Glycerin enthalten, so bleibt der Umschlag in die alkalischen Reaction aus.

Nach den Beobachtungen, die ich mit den hier gezüchteten Culturen angestellt, ist der Zeitraum, der bis zum Rückschlag der gesäuerten Bouillon verstreicht, ein sehr viel längerer. Der früheste Termin, nach welchem ich die alkalische Reaction eintreten sah, war sieben Wochen nach der Impfung. Es war dies eine sehr virulente Cultur, die mir noch dadurch aufgefallen war, dass sie später und weniger als die anderen säuerte. Bei der Mehrzahl der daraufhin untersuchten Culturen trat der Umschlag erst im dritten oder vierten Monate ein. Dagegen war die Säuerung manchmal schon nach 30 Stunden, meist am dritten Tage, deutlich nachweisbar und nahm in den nächsten Tagen noch an Intensität zu.

Auf **Milch** vermehren sich die Bacillen sehr stark und bleiben lange lebensfähig. Eine Gerinnung derselben sah ich trotz Monate langer Beobachtung nicht eintreten. Nach Zarniko soll die Vermehrung der Keime in der Milch ungefähr gleich sein derjenigen in Bouillon.

Die **Kartoffelscheibe** ist für das Wachsthum der Diphtheriebacillen schlecht geeignet. Ist die Reaction derselben, wie dies die Regel ist, schwach sauer, so bleibt jede Entwicklung aus. Bringt man die zugeschnittenen Kartoffelstücke vor der Sterilisierung durch einige Minuten in eine 2 oder 5% Sodalösung, so findet man, wie Zarniko zuerst beobachtete, oft schon nach 48 Stunden einen feinen, graulichweißen Belag mit Randwülsten. Jedoch ist dies nach meinen Erfahrungen keineswegs constant. Meist bildet sich auch unter diesen Verhältnissen ein zarter, kaum sichtbarer Ueberzug. Die mikroskopische Untersuchung desselben zeigt neben den gewöhnlichen schlanken Stäbchen zahlreiche gekörnte Degenerationsformen.

Die Impfung auf **Ei** kann entweder in das rohe Ei erfolgen, indem nach Desinfection der Schale die Cultur mittels Platinnadel eingeführt und die winzige Oeffnung versiegelt wird (Hüppe), oder aber auf Würfeln oder Scheiben von hartgekochten Eiern. Im ersteren Falle findet

man in dem flüssigen Inhalte zahllose Bacillen, am dichtesten allerdings nahe der Impfstelle; dieselben zeigen neben typischen Keilformen angeschwollene unregelmäßig gefärbte und geformte Bacillen. (Vergl. T. I Fig. 7.) Im übrigen ist der Inhalt und Geruch des Eies nicht wesentlich verändert. Die Cultur auf gekochtem Hühnereiweiß zeigt schon nach 24 Stunden kleine, leicht gelbliche Körnchen, die sich von der Farbe der Ei-Scheibe nur schlecht abheben. Sie vermehren sich noch in den nächsten Tagen, fließen zusammen, so dass eine saftige Colonie mit wallartig abfallenden, leicht gekerbten Rändern entsteht. Dann sistiert das Wachsthum. Auf dem Eigelb ist dasselbe kaum zu erkennen. Die Cultur auf Ei, sowie einer aus Ei und Mehl zusammengesetzten Masse, einer Art Consomé, wird im Laboratorium des Herrn Professor Klemensiewicz seit langem geübt. Erst kürzlich ist sie zu Zwecken der Diagnosestellung von Sackharoff [131] empfohlen worden.

Die Züchtung auf normalem menschlichen Harn wurde von Guinochet [101] aus theoretischen Gründen ausgeführt. Ich hatte sie schon früher, von anderen Gesichtspunkten ausgehend, geübt und kann bestätigen, dass die Bacillen sich darauf gut entwickeln. Zweckmäßig ist ein geringer Zusatz von Alkali. Am einfachsten kann der Nährboden präpariert werden, indem man in ein vorher sterilisiertes und mit Watte verstopftes Reagensglas 1—2 Tropfen der gewöhnlichen officinellen Kalilauge zugibt und in dasselbe alsdann den frisch gelassenen Harn auffängt. In der größten Zahl der Fälle erwies sich eine besondere Sterilisierung als überflüssig. Im Laufe der nächsten 24 Stunden bildet sich ein flockiger Bodensatz, in welchem sich die geimpften Bacillen finden. In jüngster Zeit hat Schloffer [104] mit Harn bereitete Nährböden (Harnfleischbrühe und Harnagar) zur Züchtung der Diphtheriebacillen empfohlen. Die darauf sich entwickelnden Bacillen sind etwas kleiner und zeigen weniger Degenerationsformen als die auf gewöhnlichen Nährböden entwickelten.

Die angeführten morphologischen und culturellen Merkmale sind allein schon geeignet, den Bacillus von fast allen bis jetzt bekannten zu unterscheiden; dazu kommt als die am meisten charakteristische Eigenschaft desselben: **das Verhalten gegenüber dem Thierkörper.**

Löffler [18] versuchte zunächst mit den Reinculturen eine den diphtherischen Membranen des Menschen entsprechende Veränderung auf den Schleimhäuten der Versuchsthiere hervorzurufen. Weder ihm noch anderen gelang es durch einfaches Aufstreichen oder Einpinseln der Stäbchen Membranbildung zu erzielen. Ebenso wirkungslos erwies sich das Einathmen der zerstäubten sowie das Verfüttern der unter die Nahrung gemengten Stäbchen. Dagegen gelang es, wenn gleichzeitig die Epithelschichte der

Schleimhaut verletzt wurde, unter Umständen deutliche Membranen zu erzeugen, die jedoch nur wenig über die Impfstelle hinaus griffen, niemals, sowie beim Menschen, ein selbständiges Weiterkriechen des Processes erkennen ließen. Die Impfungen waren von Erfolg begleitet auf der Schleimhaut der Conjunctiva und der Trachea des Kaninchens, der Rachen- und Kehlkopfschleimhaut der Tauben und Hühner, Rachenschleimhaut des Affen, Vaginalschleimhaut der Meerschweinchen.

Die durch Einstreichen in die Cornea und Conjunctiva der Kaninchen erzielten Beläge bleiben meist klein und stoßen sich rasch und ohne weitere Folgen ab. Löffler gibt folgende Schilderung des Verlaufes: Am Tage nach der Impfung zeigt sich leichte Trübung der Cornea und Schwellung der Conjunctiva. Am folgenden Tage war die Chemosis erheblich stärker geworden; auf der geschwellten Conjunctiva lag unter dem oberen Lide ein weißlicher, abziehbarer, fibrinöser Belag. Die Trübung der Cornea hatte nicht erheblich zugenommen. Das Thier war augenscheinlich krank. Nach ferneren zwei Tagen stieß sich der Belag ab, die Chemosis gieng schnell zurück, ebenso die Cornealtrübung. Dagegen zeigte die Impfung auf die Schleimhaut der durch Schnitt eröffneten Trachea ein der Crouperkrankung des Menschen ähnliches Bild. Das geimpfte Thier geht in der Regel am dritten oder vierten Tage darnach unter Erscheinungen der Athemnoth zugrunde. Die Untersuchung der Trachea ergibt dann eine 1 bis 2 Centimeter breite, ringförmig die Trachea bedeckende, fibrinöse Membran. Aehnliche Resultate erhielt ich [60] bei der Impfung junger Hunde. Dieselben zeigten schon am nächsten Tage Athemnoth und giengen am zweiten oder dritten Krankheitstage ein. Auf der Rachen- und Kehlkopfschleimhaut der Tauben und Hühner entsteht, jedoch nur bei jüngeren Thieren, ein gelblicher Belag, der im Laufe einiger Tage schwindet; bisweilen folgen die später zu erwähnenden Lähmungserscheinungen nach. Klein [65] hat auch bei Impfung auf die Conjunctiva von Katzen positive Resultate erhalten und konnte sogar die spontane Uebertragung dieser Erkrankung auf ein in demselben Käfige befindliches zweites Thier beobachten.

Am meisten geübt ist wohl die Impfung auf die Vaginalschleimhaut der Meerchweinchen, die Löffler folgendermaßen beschreibt: „*Bei Meerschweinchen, auch bei tragenden Thieren, ist der Introitus vaginae verschlossen in der Weise, dass vom Darm her sich eine Hautfalte, der Rand der hinteren Scheidewand, über das Orificium hinüberschiebt und dicht unterhalb der Harnröhrenöffnung anlegt. Diese Hautfalte ist verklebt mit der Stelle, welcher sie anliegt, lässt sich jedoch leicht abheben. Eine Verletzung der Schleimhaut selbst wird durch diese Manipulation nicht gesetzt, sondern nur eine ganz oberflächliche, makroskopisch kaum erkennbare Epithelläsion. Wird nun ein stecknadelkopfgroßes Stück der Cultur auf der Schleimhaut*

verrieben, so gewahrt man schon am nächsten Tage eine intensive Röthung und Hyperämie. Am zweiten Tage ist die Schleimhaut stark geschwellt, mit Hämorrhagien durchsetzt und mit dünnen, festhaftenden Belägen bedeckt, die sich nur unter Blutung abheben und in denen sich Bacillen in spärlicher Anzahl nachweisen lassen.“ Es kann alsdann der Tod eintreten oder die Erscheinungen bilden sich in den nächsten Tagen vollständig wieder zurück. Wiederholt sah ich auch chronische ulceröse Processe sich anschließen, die unter Uebergreifen der Verschwärung auf den After erst nach Tagen oder Wochen unter hochgradiger Abmagerung zum Tode führten. Während diese Impfungen bei jungen Thieren den beschriebenen Erfolg hatten, bleiben sie bei älteren — wohl wegen der festeren Epithelschichte meist ohne positives Ergebnis. Controlversuche Löfflers mit anderen Bacterienarten zeigten, dass nur den Diphtheriestäbchen die Fähigkeit zukommt unter diesen Umständen Membranen zu bilden. Auch nach den Impfungen in die Conjunctiva der Kaninchen sieht man, insbesondere bei jungen Thieren nicht selten den Tod eintreten (Babes[105]).

Sehr viel charakteristischer sind die Resultate der Impfung, wenn die Bacillen direct in die Säftemasse des Körpers eingeführt werden. Fast alle daraufhin untersuchten Thiere, mit Ausnahme von Maus und Ratte, zeigen darnach deutliche Krankheitserscheinungen, am ausgesprochensten die Meerschweinchen, welche das classische Versuchsobject für Diphtheriebacillen darstellen. Impft man dieselben subcutan mit einer Aufschwemmung der Bacillen oder einer Bouilloncultur $^1/_2$ bis 1 Cubik-Centimeter (die subcutane Injection wurde stets an der Bauchhaut vorgenommen), so zeigen die Thiere meist schon am Tage der Impfung deutliche Krankheitserscheinungen. Sie sind weniger lebhaft, lassen sich leicht greifen und an der Impfstelle ist bisweilen schon um diese Zeit eine diffuse Anschwellung bemerkbar. Am zweiten Tage sitzen die Thiere zusammengekauert mit gesträubten Haaren, ohne das Futter zu berühren, in den Ecken des Käfigs. Sie wehren sich kaum gegen Berührung mit der Hand und Aufheben. Die Athmung des Thieres ist äußerst frequent angestrengt, die Schnauze bläulich verfärbt, kalt anzufühlen; die Umgebung der Impfstelle zeigt jetzt eine deutliche Anschwellung, die sich bisweilen über die ganze Körperhälfte erstreckt und die Bewegungen des Thieres behindert. In diesem Zustande, nach 24- bis 60stündiger Krankheitsdauer, tritt in der Regel der Tod ein. In anderen Fällen zeigen die Thiere in den ersten Tagen keinerlei Veränderungen; plötzlich am dritten oder vierten Tage, werden sie traurig und gehen dann, ohne besondere Krankheitserscheinungen zu zeigen, ein. Trotz der kurzen Krankheitsdauer ist damit eine starke

Abmagerung der Thiere, namentlich im letzten Falle, verbunden, die sich durch eine erhebliche Gewichtsabnahme zu erkennen gibt.

Der Sectionsbefund der an acuter Diphtherie eingegangenen Meerschweinchen ist folgender: an der Impfstelle selbst findet sich, wenn mit Culturmasse inficiert worden, ein kleiner, grauweißer Belag, in dem Bacillen nachweisbar sind, in der Umgebung desselben ein ausgedehntes sulziges Oedem des Unterhautbindegewebes, durchsetzt mit zahlreichen Hämorrhagien. Das Oedem kann bisweilen eine enorme Ausdehnung gewinnen und auch zu einer serösen Durchfeuchtung der benachbarten Muskeln Veranlassung geben. Es fehlt oder ist doch gering bei sehr rasch tödtlich verlaufender Infection. Ueberschreitet die Krankheitsdauer den dritten Tag, so trifft man an Stelle der serösen Durchtränkung meist derbe schwielige Massen, die mit zahllosen Hämorrhagien durchsetzt sind. In nicht wenigen Fällen kommt es inmitten des Oedems zur Bildung ausgedehnter fibrinöser Gerinnsel.

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle trifft man hin und wieder eine geringe Menge serösen, auch wohl blutigen Ergusses, die der Injectionsstelle zunächstgelegene Partie des Peritoneums ist stärker injiciert, verfärbt und häufig fibrinös beschlagen. Meist erkennt man eine rosige Hyperämie der obersten Partien des dünnen Darmes, während die unteren normal blass und mit Koth gefüllt erscheinen. Milz nicht verändert; Leber bisweilen vergrößert, brüchig: in einem Falle bestand deutlicher Icterus. Die Nieren sind deutlich congestioniert; Kapsel und Rinde hyperämisch, Pyramiden blass. Die Nebennieren sind stark geschwellt und geröthet. Die Farbe derselben schwankt von zartem rosigen Anflug bis zu dunkelblaurother Färbung. Im letzteren Falle ist das Gewebe von Blutungen durchsetzt. Das Zwerchfell ist nicht selten von der im Pleuraraum angesammelten Flüssigkeit blasenartig nach der Bauchhöhle zu vorgewölbt. Bei der Eröffnung des Thorax sieht man die Lungen mehr oder weniger collabiert auf einem die beiden Thoraxhälften erfüllenden serösen Erguss schwimmen. In den Lungen selbst finden sich kleine lobuläre Hepatisationen. Auch der Herzbeutel ist von Exsudat ausgedehnt, das Herz selbst erweitert, von dunklen Blutgerinnseln erfüllt. Die im Thorax angesammelte Flüssigkeit ist klar, manchmal leicht blutig getrübt. Sie enthält keinerlei Bacterien. Größere Mengen derselben, anderen Meerschweinchen injiciert, können bei diesen unter den Erscheinungen der diphtherischen Intoxication Tod hervorrufen. Kleine Mengen sind ohne Wirkung.

In diesem Befunde bilden: Oedem, respective Schwartenbildungen an der Impfstelle, Nebennierenhyperämie, Pleuraexsudat die Trias der charakteristischen Symptome, die fast in keinem Falle fehlen; am ehesten noch der Erguss in die Pleura, der auch da, wo er vorhanden

sehr wechselnde Intensitätsgrade aufweist. Bei der einen oder anderen Cultur tritt übrigens bald diese bald jene pathologische Veränderung mehr in den Vordergrund. So fehlte bei einer Cultur in den zahlreichen damit angestellten Versuchen constant das Pleuraexsudat, während alle übrigen Erscheinungen des Sectionsbefundes in typischer Weise vorhanden waren.

Ueberschreitet die Erkrankungsdauer vier Tage, so kann man von einem subacuten Verlaufe sprechen, solange der Tod noch innerhalb der ersten acht Tage erfolgt. Bei den in dieser Periode erliegenden Thieren ist an die Stelle des anfänglichen Oedems meist ein starres, bis handtellergroßes Infiltrat getreten, welches das Thier in seinen Bewegungen hindert und nach der erkrankten Seite hin verkrümmt. Auf der Spitze des Tumors stehen die Haare schütter und die Haut schimmert leicht ödematös gedunsen oder schon bläulich verfärbt durch. Dabei ist das Thier sehr matt, abgemagert, kühl anzufühlen. Die Section zeigt an der Injectionsstelle meist ausgedehnte hämorrhagische Schwartenbildung, reichliche in Lamellen abziehbare Fibrinmassen. Die Haut ist infiltriert, mit der Unterlage fest verwachsen, blass, nicht deutlich abgrenzbar: die Vorstufe der Nekrose. Die benachbarten Lymphdrüsen blutreich, stark geschwellt. In den inneren Organen die gleichen Veränderungen wie bei den acuten Fällen, jedoch viel weniger ausgesprochen. Pleuraexsudat fehlt meist, dafür wird häufiger Peritonitis angetroffen. Die Hyperämie der Därme ist manchmal stärker ausgesprochen. Die Nebennieren zeigen oft nur mehr einen rosigen Anflug. Die charakteristischen Veränderungen an der Impfstelle werden bei Verwendung weniger wirksamer, älterer und deshalb in größerer Menge injicierter Bouillonculturen besonders ausgeprägt angetroffen.

Die Dauer der chronischen Fälle endlich ist eine ganz unbestimmte. Manche Thiere gehen erst Monate, nachdem sie die Injection erhalten, zugrunde, und die genaue histologische Untersuchung solcher Fälle dürfte noch manche interessante Resultate ergeben. Manchmal fehlen locale Veränderungen an der Impfstelle ganz oder waren doch nur vorübergehend nachweisbar. Meist besteht noch die Infiltration derselben, auf deren Spitze dann nicht selten eine nekrotische Hautpartie sitzt, die mumificiert und abgestoßen wird. Es bleibt dann ein Geschwür auf infiltriertem Grunde, das entweder bis zum Tode bestehen bleibt oder allmählich vernarbt. In anderen in Heilung ausgehenden Fällen traf ich als einziges Residuum eine geschwellte im Innern mit bröckeligen Massen erfüllte Lymphdrüse. In Fällen, wo die Injection in den Schenkel gemacht worden war, kann es zu starker Anschwellung, dann zu völliger Abmagerung und Contractur des Beines kommen. Durch secundäre Infection der bloßliegenden Wunden können auch Eiterung und pyämische Processe hervorgerufen werden und zum Tode

führen. Zumeist jedoch erliegen die Thiere einer fortschreitenden Abmagerung, die ihr Körpergewicht auf die Hälfte, ja ein Drittel ihres ursprünglichen Gewichtes reduciert. Die Section zeigt außer der hochgradigen Atrophie der inneren Organe und der beschriebenen Veränderungen der Impfstelle einen negativen Befund. Insbesondere fehlen die der acuten Diphtherie eigenthümlichen Veränderungen vollständig. Es ist deshalb unter Umständen nicht leicht zu entscheiden, ob das Thier an der unmittelbaren Folge der Infection mit Diphtheriebacillen oder an einer intercurrenten Erkrankung gestorben ist. Es wird dies noch dadurch erschwert, dass diese abgemagerten Thiere sicherlich auch eine verminderte Widerstandsfähigkeit gegen von außen einwirkende Schädlichkeiten besitzen. So crepierte mir regelmäßig eine Anzahl dieser Thiere mit Eintritt der kalten Jahreszeit, Futterwechsel etc., während die nicht geimpften Thiere davon nicht in dieser Weise betroffen wurden. Der einzige Befund, der sich mit einiger Regelmäßigkeit erheben ließ, war eine über kleinere oder größere Partien der Lunge ausgebreitete Hepatisation. Nur wenige Thiere erholen sich aus diesem Zustande. Als ganz seltenes Ereignis kann sich eine isolierte Lähmung der hinteren Extremitäten entwickeln. Mir selbst ist trotz sehr zahlreicher Impfungen eine postdiphtherische Lähmung bei Meerschweinchen noch nicht zu Gesicht gekommen.

Abbott und Ghriskey (106) haben jüngst die Aufmerksamkeit auf das Vorkommen kleinster makroskopisch eben sichtbarer Knötchen am freien Rande des Netzes gelenkt. Dieselben bestehen aus einer Anhäufung polynucleärer Leukocyten, welche in ihrem Innern Diphtheriebacillen enthalten. Die letzteren sind wohl auf dem Wege des Lymphstromes von der Injectionsstelle aus dorthin gelangt. Constant und reichlich findet man solche Knötchen, wenn die Injection der Cultur in den Hoden gemacht wird.

Außer der gewöhnlich geübten subcutanen Injection wird bei Meerschweinchen noch die intravenöse, die intramuskuläre und die intraperitoneale geübt. Ueber die erstere besitze ich keine eigenen Erfahrungen. Die Injection in die Muskulatur des Hinterlaufes ist leicht und bequem auszuführen. An der Injectionsstelle bildet sich eine beträchtliche Anschwellung. Der Verlauf der acuten Erkrankung ist ein noch rascherer als bei subcutaner Application. Bei der Section wird eine mächtige seröse Durchtränkung des Beines und beträchtliche Schwellung der Inguinaldrüsen gefunden. Ueberstehen die Thiere den Eingriff, so kommt es regelmäßig zur Bildung einer Hautnekrose, Geschwürsbildung, hochgradiger Abmagerung und Contractur des Beines etc. Wegen dieser unangenehmen Complicationen, welche insbesondere die Erkennung etwa auftretender Lähmungen erschweren, habe ich diese Art der Impfung jetzt völlig verlassen. Die intraperitoneale Impfung ist wegen der Möglichkeit einer Verletzung der Därme, die trotz zahlreicher Vorschläge nicht mit Sicherheit zu vermeiden ist, bedenklich. Die anschließende Erkrankung verläuft langsamer und der

Sectionsbefund ist durch die Residuen der Injectionsflüssigkeit in der Bauchhöhle getrübt. Im übrigen sind die in den inneren Organen gefundenen Veränderungen die gleichen wie bei der subcutanen Impfung.

Die Kaninchen, die ein so treffliches Object für die Erzeugung von Membranen auf den Schleimhäuten bilden, erweisen sich gegenüber den in das Innere des Körpers eingebrachten Bacillen entschieden widerstandsfähiger, auch wenn man entsprechend dem höheren Körpergewichte derselben die Dosis erhöht. Intravenöse Injectionen einer Bacillenaufschwemmung sollen nach Löffler in der Menge von ein bis zwei Spritzen ohne Wirkung sein. Roux hat im Gegentheil gefunden, dass die Hasen nach Injection von 1 Cubikcentimeter in's Blut nach 60 Stunden an typischer Diphtherie zugrunde gehen. Ich kann das letztere bestätigen, jedoch besitze ich keine Versuche zum Vergleiche mit anderen Injectionsstellen. Im allgemeinen genügen bei der am häufigsten angewandten intraperitonealen Injection ein bis zwei Spritzen = 0·1—0·2 Percent des Körpergewichtes, um den Tod an acuter Diphtherie hervorzurufen. Die Section ergibt Blutreichthum der inneren Organe, Nebennieren geröthet, Nephritis, Schwellung der benachbarten Lymphdrüsen. Die Leber ist beträchtlich vergrößert, blass oder ikterisch verfärbt (Fettleber), Herz schlaff und weit, die Pleuren trocken; bisweilen trifft man jedoch eine kleine Menge serösen Exsudates an. Die Darmschlingen sind in ihren oberen Partien manchmal injiciert, in den unteren mit flüssigem Koth gefüllt. Roux und Yersin haben bei den Thieren auch Diarrhöe beobachtet. In einzelnen Fällen treten auch im Verlaufe der acuten Diphtherie ein bis zwei Tage vor dem Tode typische diphtherische Lähmungen der vorderen oder der hinteren Extremitäten, der Hals-, der Rückenmuskulatur auf. Häufiger treten sie im Verlaufe der chronischen Formen auf, die bei Kaninchen sehr viel öfter als bei Meerschweinchen in Heilung ausgehen.

Von den gewöhnlichen Versuchsthieren erweisen sich weiße Mäuse und Ratten als fast absolut immun. Ersteren habe ich bis zu ein Cubikcentimeter Bouilloncultur = 5 Percent des Körpergewichtes injiciert, ohne dass sie erkrankten. Nach Babes soll es bei weißen Mäusen bisweilen gelingen, sie durch Diphtherie zu tödten.

Dagegen zeigen kleine Vögel, Kanarienvögel, Finken, Zeisige und Tauben, eine recht hohe Empfänglichkeit. Die subcutan in die Brustmuskulatur vorgenommene Impfung tödtet die Tauben und kleinere Vögel unter Entstehung eines kleinen fibrinösen Belages und ausgedehnten hämorrhagischen Oedems an der Impfstelle, grauröthlicher Verfärbung der Muskulatur und Blutfülle der inneren Organe. Jedoch müssen junge

Thiere gewählt werden, bei älteren bleibt häufig die Erkrankung aus. Aehnlich verhalten sich Hühner, bei denen die Impfung noch leichter misslingt. Auch hier werden in der Reconvalescenz Lähmungen der unteren Extremitäten oder der Flügel beobachtet.

Man hat außerdem die Empfänglichkeit vieler anderer, höher organisierter Thiere für das diphtherische Gift untersucht und gefunden, dass dieselbe sehr verbreitet ist. Bei subcutaner Impfung junger Hunde kommt es, wie ich in meiner ersten Mittheilung beschrieben, zu ausgedehntem Oedem des Unterhautbindegewebes, das sich über die ganze Körperhälfte erstreckt. Tod am vierten Tage. Section ergibt: beginnende Nekrotisierung des Gewebes an der Impfstelle, von dort ausgehend enormes hämorrhagisches Oedem; Darmschlingen in den oberen Partien injiciert, Nieren, Milz, Leber geschwellt, sehr blutreich, letztere partiell verfettet. Nahezu ebenso empfänglich erweisen sich ältere Hunde, wenn die Dosis entsprechend dem Körpergewichte erhöht wird, während es bei diesen nicht mehr gelingt, durch Impfung in die Trachea Membranen zu erzeugen (Roux und Yersin.) Aronson[107] beschreibt die Erkrankung und den Sectionsbefund bei Hunden, welche ein vielfaches Multiplum der überhaupt noch tödtlichen Dosis erhalten, folgendermaßen: *„Die Thiere verlieren schon am nächsten Tage die Fresslust, werden elend und matt, so dass sie bald nicht mehr stehen können; ferner tritt nicht selten intensiver Ikterus auf. Die Thiere gehen so in wenigen Tagen zugrunde. Bei der Section findet man ein sulziges Oedem des Unterhautbindegewebes in großer Ausdehnung um die Injectionsstelle mit häufigen hämorrhagischen Herden. Zahlreiche Hämorrhagien zeigen sich in der Darmwand und besonders auch in den vergrößerten Nebennieren; daneben besteht eine Nephritis mit eiweißhaltigem Urin und parenchymatöse Hepatitis. Bei kleineren Dosen oder geringerer Empfänglichkeit des Thieres bleibt das Allgemeinbefinden anfangs nahezu ungestört; es bildet sich eine mehr oder weniger starke Schwellung und Infiltration um die Impfstelle. Die Haut wird im Laufe von ein bis zwei Wochen haarlos, erst roth, dann schwarz und trocken. Die Hunde verlieren die Fresslust, verfallen dabei und gehen marastisch zugrunde; jedoch können sie auch dieses Stadium noch überleben. Die nekrotische Haut wird durch eine demarkierende Entzündung von der Umgebung gelöst, schließlich in großen Fetzen abgestoßen und es bleibt eine schmierige Geschwürsfläche zurück, die sich bei geeigneter Behandlung reinigt und sogar schöne Granulationen zeigt. Dabei kommt der Hund in seinem Ernährungszustande zurück, frisst schlecht und es treten dann drei bis vier Wochen nach der Infection charakteristische Lähmungserscheinungen auf. Die Section ergibt in einem solchen Falle wesentlich negative Resultate, es findet sich nichts von jenen typischen Veränderungen der acuten Diphtherie.“*

Ein mit frischer Bouilloncultur, 0·05% des Körpergewichtes subcutan geimpfter Hund erlag 8 Tage nach der Injection, nachdem er während der Krankheitsdauer fast nichts gefressen und in den letzten Tagen leichten Ikterus, ausgedehntes Oedem der Impfstelle, Parese und Ataxie der hinteren Extremitäten gezeigt hatte.

Die Empfänglichkeit der Katze für Diphtherie wurde von E. Klein [64 u. 65] constatiert. *„Wird ½ Cubikcentimeter einer leichtgetrübten Aufschwemmung der Bacillen in das subcutane Gewebe der Leistenbeuge eingespritzt, so sind die Thiere am nächsten, spätestens am zweiten Tage auffallend ruhig, fressen wenig und haben an der Inoculationsstelle eine weiche, schmerzhafte Geschwulst; am dritten bis fünften Tage steigert sich die Krankheit, die Thiere fressen gar nicht, die Geschwulst ist vergrößert; bei vier von sechs Thieren zeigt sich starker Speichelfluss; bei zweien ist die Conjunctiva geschwollen und entzündet, im Conjunctivalsacke eitriges Exsudat. Zwei Thiere starben zwischen dem sechsten bis siebenten Tage; bei der Section findet man auf der Seite der Injection ausgedehnte hämorrhagische Infiltrate und etwas Oedem, das Bindegewebe in Blätter gespalten, zwischen denen Hohlräume bleiben, die sich in das subcutane Gewebe und die Muskeln des Schenkels, der Leiste und des Abdomens erstrecken. Das rechte Herz mit flüssigem Blute erfüllt, Lungen, Leber, Milz sind hyperämisch, ebenso das Peritoneum. Beide Nieren vergrößert.“* Auch D'Espine [55] hat sich der Katze als Versuchsthier bedient, um die Störungen der Mortalität zu studieren. Einige Versuche, die ich selbst an Katzen angestellt, zeigten mir, dass es doch, wenigstens bei älteren Exemplaren, recht erheblicher Mengen (3 Cubikcentimeter) bedarf, um Krankheitserscheinungen oder den Tod der Thiere herbeizuführen. Bei der Section fand ich neben den von Klein beschriebenen Veränderungen auch Hyperämie der Nebennieren.

Dass auch die größeren Hausthiere, z. B. Ziege, Schaf. Pferd, für Diphtherie empfänglich sind, hat sich bei den später zu erwähnenden Versuchen zur Gewinnung von Diphtherieheilserum erwiesen. Klein [108] berichtet von Impfversuchen, die er an zwei Kühen angestellt hat. Er verimpfte einen Cubikcentimeter Bouilloncultur subcutan an der linken Schulter, worauf sich eine schmerzhafte Geschwulst an dieser Stelle bildete. Am Euter entstanden Bläschen, die später wieder vertrockneten; die Thiere magerten ab, verweigerten das Futter und das eine verendete am 14. bis 15. Tage, das andere wurde am 25. Tage getödtet. Die Section zeigte das typische hämorrhagische Oedem an der Impfstelle, die inneren Organe hyperämisch, von kleinen Blutungen durchsetzt. An der Impfstelle, sowie in dem Inhalte der Euterbläschen wurden Diphtheriebacillen nachgewiesen, ebenso in der Milch. Diese nach mehr als einer Richtung überraschenden Befunde

wurden von Abbott[94] richtiggestellt. Die zwei von ihm geimpften Thiere zeigten außer der örtlichen Schwellung keinerlei Veränderungen der Haut. Das eine Thier starb 16 Tage nach der Impfung (an Tuberkulose), das andere wurde am 20. Tage getödtet. Diphtheriebacillen wurden nur an der Injectionsstelle gefunden; sie fehlten in den inneren Organen und in der Milch. Für den Hammel hat Nocard[53] erwiesen, dass die Injection von 5 Cubikcentimeter des diphtherischen Giftes den Tod unter Erscheinungen der Dyspnoe in Zeit von drei Tagen herbeiführt.

Die histologischen Veränderungen der Gewebe sind von Babes[105] und Welch und Flexner[109] vorwiegend an Meerschweinchen und Kaninchen, von letzteren auch an Katzen, studiert worden. Nach Babes bestehen bei den an Infection mit Diphtheriebacillen (Impfung in die Conjunctiva) zugrunde gegangenen Kaninchen folgende Veränderungen: Fragmentations- und Degenerationserscheinungen der Leukocyten des Blutes; Proliferationserscheinungen, namentlich auch Karyokinese im Bereiche kleiner und kleinster Gefäße, Hyperämie, parenchymatöse Veränderungen und nur in gewissen Fällen Zellwucherung im Umfange von Gefäßen, Bildung von Entzündungs- und Erweichungsherden im Innern parenchymatöser Organe.

„*Viel weniger sicher konnte der histologische Beweis erbracht werden, dass die toxischen Producte des Bacillus denselben Process in den Geweben hervorrufen wie der Bacillus selbst. Sowohl Filtrate als auch Extracte tödteten oft Thiere in etwa derselben Zeit wie der Bacillus. Wenn wir aber die Gewebsveränderungen bei jenen Thieren untersuchen, können wir kaum irgendwelche Anhaltspunkte für die Identificierung der Krankheitsprocesse finden. Man sieht im Gegentheil, dass es sich hier wesentlich nur um hochgradige parenchymatöse Veränderungen mit Kernschwund handelt, während die eigenthümlichen Veränderungen der chromatischen Substanz von Endothelien und Leukocyten nicht beobachtet werden. Selbst wenn die Endothelien geschwollen und die Leukocyten vermehrt erscheinen, finden sich deren Kerne verblasst und ohne jene eigenthümlichen Veränderungen, welche bei den an Diphtherie zugrunde gegangenen Menschen und Thieren auffallen. Diese wesentlichen Unterschiede weisen offenbar auf tiefgreifende Verschiedenheiten in der Wirkung des lebenden Bacillus und der löslichen Producte desselben hin.*“

Leider äußert sich der Autor nicht weiter darüber, in welcher Weise er sich das Zustandekommen dieser Unterschiede erklärt, nachdem er in Uebereinstimmung mit allen anderen Autoren annimmt, dass die Bacillen auf die Impfstelle und deren nächste Umgebung beschränkt bleiben. Für einen Theil der bei menschlicher Diphtherie gefundenen Veränderungen innerer Organe nimmt er die Mitwirkung anderer secundär eingedrungener, im Blutwege verbreiteter Bacterien in Anspruch, während bei der experi-

mentellen, rein bacillären Diphtherie dieselben gewöhnlich vermisst werden.

Welch und Flexner fanden an der Injectionsstelle zahlreiche ausgewanderte Leukocyten mit schlecht färbbaren Kernen; auch an den Bindegewebszellen und den Kernen der benachbarten Muskelfasern Fragmentations- und Degenerationserscheinungen. Sehr tiefgreifende Veränderungen weist der Lymphapparat auf. Die Drüsen in der Umgebung der Injectionsstelle sind stark geschwellt, die Gefäße darin ausgedehnt, mit kleinen Hämorrhagien besetzt. In den Drüsen finden sich Herde mit den oben beschriebenen Veränderungen der Kerne, deren chromatische Substanz die bizarrsten Formen, halbmond-, hantel-, wetzsteinartig, angenommen hat. Die Mehrzahl derselben liegt frei oder in Zellen eingeschlossen, die erheblich größer sind als die gewöhnlichen Lymphzellen. An anderen Stellen fehlt die Kernfärbung ganz, man erkennt einzelne Zellen und die Weigert'sche Fibrinfärbung ergibt, dass der größte Theil der feingranulierten Massen aus Fibrin besteht. In dem Lymphsinus trifft man Zellen mit eigenthümlichen Einschlüssen im Zelleib — vielleicht rothen Blutkörperchen. Aehnliche Veränderungen, nur graduell verschieden, finden sich auch in der Milz, in den Mesenterialdrüsen, in den lymphatischen Apparaten des Darmtractes, den bronchialen, den mediastinalen und den Halslymphdrüsen.

In den Epithelien der Darmzellen zeigte sich eine an den verschiedenen Stellen wechselnde Veränderung. Die Kerne der Zellen sind deutlich und ausgiebig fragmentiert, saprophytische Bacterien in das nekrotisierte Gewebe eingedrungen. Auch in der Leber gibt es nekrotische Herde, in denen die Leberzellen hyalin degeneriert sind. In den nekrotischen Herden befinden sich gewöhnlich auch Leukocyten; in einigen auch Hämorrhagien um die Vena centralis, deren Wand hyaline Veränderungen zeigte. Diese Leberveränderung ist vorwiegend bei Meerschweinchen und jungen Katzen vorhanden, während bei Kaninchen die diffuse fettige Degeneration der Leberzellen in den Vordergrund tritt. In der Niere kann man ebenfalls fettige Degeneration finden, die wichtigste Veränderung ist jedoch hier die hyaline Entartung der Glomeruli und der kleineren Arterien. In den Lungen zeigen sich oft subpleurale Hämorrhagien, in den Blutgefäßen sind die Leukocyten vermehrt; in einigen Alveolen macht sich ein aus Leukocyten und Fibrin bestehendes Exsudat bemerklich. Das Herz weist fettige Degeneration auf und die Kerne der Muskelzellen bieten in einigen Fällen eine Fragmentation dar, wie die Zellen in den erwähnten Organen.

In einer späteren Mittheilung [110] berichten sie über die histologischen Veränderungen, welche sie bei den durch das bacterienfreie Toxin ge-

tödteten Thieren gefunden. Dieselben entsprechen durchaus dem Bilde, welches sie bei den durch Injection der lebenden Bacillen getödteten beschrieben. Die Gefäße sind allenthalben stark dilatiert; in den Lymphdrüsen nekrobiotische Herde, in der Leber hyalin degenerierte Zellen von Haufen von Leukocyten umgeben. Das Herz ist leicht verfettet etc. Nur an der Injectionsstelle fehlt die entzündliche Reaction und die Anhäufung von Leukocyten. Die Verfasser schließen daraus, dass die anatomischen Veränderungen, welche bei Injection der Bacillen zustande kommen, lediglich durch ein von diesen produciertes, in den Körpersäften lösliches Gift hervorgerufen werden, und dass dasselbe imstande ist, ausgesprochene locale Herderkrankungen zu erzeugen. Inzwischen hatten jedoch schon zahlreiche andere Thatsachen und Beobachtungen zu demselben Schlusse geführt.

III. Toxine des Diphtheriebacillus.

Bei der bacteriologischen Durchsuchung der Thiere, welche der Impfung mit den Diphtheriebacillen erlegen waren, gelang es Löffler[48] die Bacillen nur in der Aussaat von der Impfstelle wiederzufinden, während die inneren Organe sich stets als völlig steril erwiesen. Auch in den am meisten krankhaft veränderten Stellen, in den Nebennieren, in den serösen Pleuraergüssen fanden sich keinerlei Mikroorganismen. Roux und Yersin[53] haben dieses Verhalten genauer studiert, indem sie eine Anzahl Meerschweinchen subcutan impften und von zwei zu zwei Stunden ein Thier tödteten und untersuchten. Sie fanden, dass schon vier Stunden nach der Impfung ein deutliches Oedem in der Umgebung der Impfstelle vorhanden ist. Die Bacillen vermehren sich in diesem Oedem bis zur sechsten oder achten Stunde. Ein Theil derselben findet sich in Zellen eingeschlossen, allein von nun an nimmt ihre Zahl ab und im Augenblick, wo der Tod eintritt, findet man an der Injectionsstelle weniger Bacillen als sechs bis acht Stunden nach der Impfung. Außer an der Impfstelle wurden die Bacillen nur einmal aus der Leber gezüchtet, sonst erwiesen sich die inneren Organe stets als steril. Das gleiche Resultat hatten die an Kaninchen angestellten Versuche. Die zur Zeit des Todes untersuchten inneren Organe waren stets steril: wurde jedoch das Thier fünf oder sechs Stunden nach der Impfung geopfert und die Milz unter aseptischen Cautelen in den Brutschrank gebracht, so konnten nach 12—24 Stunden Diphtheriebacillen darin nachgewiesen werden. Außerdem wurden sie nur von Kolisko und Paltauf einmal in der Milz eines an acuter Diphtherie eingegangenen Meerschweinchens gefunden. Es kann somit kein Zweifel darüber bestehen, dass der Tod der Thiere nicht infolge der Verbreitung der Mikroorganismen im Körper, sondern durch ein Gift hervorgerufen wird, das von denselben an der Impfstelle produciert und von da in die Säfte resorbiert wird. Dieser Befund war umso bedeutungsvoller, als er zu jener Zeit noch ganz isoliert stand und der Satz Kochs noch allgemein in Geltung war, wonach die pathogenen Bacterien in den krankhaft veränderten Stellen vorhanden sein mussten. Indes befand sich Löffler mit dieser Annahme in Uebereinstimmung mit Klebs[91], der ebenfalls die Stäbchen nur an der Impfstelle, niemals in den inneren Organen gefunden hatte.

Auch Fürbringer[46] und Gerhardt[6] hatten schon aus den histologischen Veränderungen in den Nieren den Schluss gezogen, dass es sich bei der Allgemeinerkrankung im Verlaufe der Diphtherie um die Wirkung eines Giftes handeln müsse. Den directen Nachweis desselben erbrachten aber erst Roux und Yersin in einer nach Form wie Inhalt gleich vollendeten Untersuchungsreihe, die nicht nur für die Diphtherie, sondern für das Studium der Toxine überhaupt von grundlegender Bedeutung wurde. Man kann wohl sagen, dass erst durch diese Arbeiten die Bedeutung der Löffler'schen Entdeckung in vollem Maße erkannt und der Beweis von der ätiologischen Rolle des Bacillus in einwandfreier Weise erbracht war. Es erscheint daher nothwendig über dieselben eingehend zu berichten.

Nachdem die Autoren durch die oben angeführten Untersuchungen sich von dem Fehlen der Bacillen in den Organen der an Diphtherie eingegangenen Thiere überzeugt hatten, gelang es ihnen mittels Filtration der Bouilloncultureu durch Chamberland'sche Porzellanfilter den in der Flüssigkeit enthaltenen Giftstoff von den Bacillen zu trennen. Ist die Bouilloncultur jüngeren Datums, so bedarf es sehr großer Mengen der Flüssigkeit (35 Cubikcentimeter) um, in das Blut oder in die Peritonealhöhle eines Hasen oder eines Meerschweinchens eingespritzt, Krankheitserscheinungen hervorzurufen. Erst nach zwei bis drei Tagen verliert das Thier die Fresslust, sitzt still mit gesträubten Haaren und unter zunehmender Schwäche und unregelmäßiger Athmung geht es am fünften bis sechsten Tage zugrunde. Bei der Section findet man die Lymphdrüsen geschwellt, die Gefäße dilatiert mit zahlreichen Ecchymosen besetzt; Nieren und Nebennieren blutreich, Blut im Urin und serösen Erguss in der Pleura. Ueberstehen die Thiere die Infection, so kommt es zu Lähmungserscheinungen, an denen sie auch erliegen können. In älteren Bouilloncultureu, die eine alkalische Reaction aufweisen, ist die Menge des in der Flüssigkeit enthaltenen Toxines eine weit größere. Ein Hase, dem 35 Cubikcentimeter des Filtrates in die Vene injiciert worden, zeigt nach zwei Stunden deutliche Unruhe, er legt sich häufig mit dem Bauch auf den Boden, erhebt sich wieder, hat häufige profuse Diarrhöen, die Athmung wird unregelmäßig, das Thier immer kraftloser und erliegt schon nach Ablauf von fünf bis sechs Stunden. Von diesem stärkeren Toxin genügen schon sehr viel kleinere Mengen, $^1/_5$—2 Cubikcentimeter, um den Tod der Versuchsthiere herbeizuführen. $^1/_{15}$ Cubikcentimeter erzeugte noch bei Meerschweinchen locale Nekrosen. Die Veränderungen, die man dabei findet, sind mit Ausnahme der fibrinösen Membran an der Injectionsstelle, durchaus conform den mit lebenden Bacillen erhaltenen. Weiße Mäuse und Ratten, die sich gegen die Infection mit Bacillen so widerstandsfähig erwiesen, waren dies auch gegenüber den

Toxinen. Erst durch Einengung der Flüssigkeit gelang es, eine concentrierte Giftlösung zu erhalten, von der ein Cubikcentimeter eine weiße Maus tödtete. Die gleiche Menge hätte für mehr als 80 Meerschweinchen hingereicht. Dosen von 4, 10, 20 Cubikcentimeter führten bei Hunden den Tod in 14—26 Stunden herbei. Bei Verwendung geringerer Mengen, zwei Cubikcentimeter z. B., dauert die Erkrankung vier bis sechs Tage; das Thier magert ab, frisst nicht, hat Erbrechen und Gelbsucht. Größere Thiere erliegen nicht, bleiben lang krank, werden gelähmt, später erholen sie sich wieder. Kleine Vögel, erliegen schon der Einführung von drei bis vier Tropfen. Die Giftproduction der Culturen wird gesteigert, wenn gleichzeitig Luft durchgeleitet wird.

Eine Fülle neuer Aufschlüsse brachte die im Jahre 1890 erschienene zweite Mittheilung: Erhitzung des Filtrates durch zwei Stunden bei 58° vermindert die Toxicität desselben sehr bedeutend, ohne sie jedoch gänzlich zu zerstören. Meerschweinchen, die mit einem Cubikcentimeter derselben injiciert werden, bleiben am Leben, zeigen jedoch Oedem an der Injectionsstelle; kleine Vögel können damit noch getödtet werden. Wird dieselbe Giftlösung durch 20 Minuten auf 100° erhitzt, so können 35 Cubikcentimeter derselben einem Hasen intravenös eingespritzt werden, ohne dass die Thiere unmittelbar darnach Krankheitserscheinungen zeigen. Allein nach längerer oder kürzerer Zeit fängt das Thier an abzumagern und erliegt ein bis zwei Monate später. Einige Tage vor dem Tode werden Lähmungserscheinungen beobachtet.

Die Toxicität des Filtrates wird beeinflusst durch die Reaction. Es wurde schon oben erwähnt, dass die Bouillonculturen, solange sie saure Reaction zeigen, nur ein schwach wirksames Filtrat liefern. Ebenso kann man das Filtrat einer sehr wirksamen alkalischen Cultur dadurch in seiner Wirkung abschwächen, dass man demselben Milch- oder Weinsäure bis zu deutlich saurer Reaction hinzufügt. Wird die Flüssigkeit neutralisiert, so kehrt ihre frühere Wirkung wieder zurück; war jedoch das Gift längere Zeit in Berührung mit der Säure, so kann es dauernd geschwächt bleiben. Auch ohne besondere Eingriffe vermindert sich die Toxicität des Filtrates allmählich, wenn Licht und Luft Zutritt haben, während es im Dunkeln und vor Luftzutritt geschützt sich durch fünf Monate unverändert erhält. Auch die Passage durch den menschlichen Körper wirkt, wie aus den späteren Ausführungen hervorgeht, abschwächend.

Die Autoren machten auch Versuche, die giftige Substanz aus dem Filtrat zu isolieren. Wird dasselbe stark eingeengt und mit Alkohol ausgezogen, so zeigt das alkoholische Extract keinerlei Wirkung auf

Thiere. Das Toxin ist also in Alkohol unlöslich und kann auch aus der wässerigen Lösung durch Alkohol ausgefüllt und dargestellt werden, freilich nicht, ohne dass ein Verlust an toxischer Wirkung zu verzeichnen wäre. Da in dem Rückstand des Filtrates auch nach der Extraction mit Alkohol noch eine große Menge Asche vorhanden war, so zogen sie zur Entfernung der letzteren die Dialyse in Anwendung. Es zeigte sich, dass das Toxin zwar den Dialysatar passiert, allein nur sehr langsam. Die im Innern befindliche Flüssigkeit hatte zwar im Laufe der durch vier Tage fortgesetzten Dialyse an Toxicität etwas abgenommen, erwies sich aber als sehr viel wirksamer als die Außenflüssigkeit. Dabei war der Gehalt der dialysirten Flüssigkeit an anorganischen Stoffen auf ein Minimum gesunken.

Das diphtherische Gift hat weiterhin die Neigung, von den in der Flüssigkeit sich bildenden Niederschlägen mitgerissen zu werden. Es geschieht dies am einfachsten durch Hinzufügen von Chlorcalcium zu dem Filtrat, und zwar in der Art, dass eine fractionierte Fällung eingeleitet wird. Die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit nimmt nach jeder Fällung bedeutend an Giftigkeit ab und so ist der größte Theil der toxischen Substanz alsdann in dem flockigen Niederschlag enthalten, der getrocknet und aufbewahrt werden kann. Am wirksamsten erweist sich der bei der zweiten Ausfällung entstehende Niederschlag. Wird von diesem aus Kalkphosphaten + Toxin bestehenden Pulver einem Hasen ein erbsengroßes Stück unter die Haut gegeben, so geht derselbe am dritten Tag unter den gleichen Erscheinungen zugrunde, wie nach Injection des Filtrates selbst. Man findet dann das Kalkpulver durchsetzt mit einem Netz von Fibrin und weißen Blutkörperchen; dasselbe hält das Toxin mit solcher Zähigkeit fest, dass man mit derselben Portion, wenn sie einem weiteren Kaninchen eingeimpft wird, auch dieses noch tödten kann.

Man kann das Pulver im Vacuum trocknen. Das Toxin wird dadurch sehr viel widerstandsfähiger und haltbarer als in feuchtem Zustande oder in Lösung: es erträgt den Zutritt der Luft und kann auf 70° erhitzt werden, ohne dass es an Wirksamkeit einbüßt; ja selbst wenn es durch 20 Minuten auf 100° erhitzt war, vermag es noch Hasen zu tödten. Jedoch tritt die Intoxication bei Verwendung des getrockneten Pulvers etwas später ein.

In dem dritten Memoire führen die Verfasser aus, dass die Toxinproduction der Bacillen parallel geht zur Virulenz derselben, in der Art, dass hochvirulente Bacillen ein sehr heftig toxisches, abgeschwächte dagegen ein nur wenig wirksames Filtrat liefern. Es ist durch dieses

Resultat ein weiterer Beweis geliefert, dass die pathogene Wirkung der Bacillen ausschließlich auf der Production dieser Toxine beruht. Die Thatsache selbst war übrigens schon vorher von Brieger und Fränkel publiciert worden. Sie hatten beobachtet, dass die Bouillonfiltrate, die sie aus einer früher sehr virulenten Cultur erhalten, nachdem diese letztere durch Wochen auf Glycerinagar fortgezüchtet worden, immer geringere Mengen von Gift enthielten, ja schließlich ganz unwirksam wurden. Hand in Hand damit gieng die Abnahme der Virulenz der Bacillen. Jedoch hatten dieselben auch in jenen Culturen, deren Filtrate ganz unwirksam waren, ihre infectiösen Eigenschaften keineswegs völlig verloren. Mit der unfiltrierten Flüssigkeit gelingt es noch die Thiere zu tödten. Im empfänglichen Thierkörper gewannen also die theilweise abgeschwächten Mikroorganismen die Fähigkeit wieder, ihre toxischen Stoffwechselproducte zu erzeugen, während ihnen die künstlichen Substrate diese Möglichkeit nicht boten.

Der ersten Mittheilung von Roux und Yersin folgte noch in demselben Jahre eine Publication von Kolisko und Paltauf[56], in welcher sie die Giftwirkung der Culturfiltrate bestätigen. Ein Cubikcentimeter eines solchen, das von einer 14 Tage alten Bouillon stammte, wurde Meerschweinchen unter die Haut injiciert. Es entstanden knotige Infiltrate an der Injectionsstelle mit nachträglicher Nekrose und Geschwürsbildung; jedoch trat in keinem Falle der Tod ein. Dagegen bezweifeln sie, ob die bei den intravenös injicierten Kaninchen eintretenden Lähmungen, die erst kurze Zeit vor dem Tode sich einstellen, als echte diphtherische zu betrachten sind. Löffler[61], der gleichzeitig mit Roux sich mit der Isolierung der diphtherischen Toxine beschäftigte, theilt diese Zweifel. Jedoch hat er selbst typische Lähmungserscheinungen bei Meerschweinchen beobachtet, die eine Impfung mit Diphtherie überstanden. Die Isolierung des Toxines versuchte er auf einem anderen Wege. Möglichst frisches Fleisch wurde zerhackt, genau neutralisiert, in einer Menge von 200—500 Gramm in Kolben eingefüllt, sterilisiert, mit einer Reincultur der Bacillen besäet und im Brutapparat von 37° C. aufgestellt. Wenn die Untersuchung eine Reincultur in dem Kolben ergeben hatte, wurde das Fleisch mit einer reichlichen Menge reinen Glycerins übergossen, tüchtig geschüttelt, 24 Stunden im Brutschrank belassen. Dann wurde der Glycerinauszug mit dem fünffachen Volumen absoluten Alkohols gefüllt. Der reichliche, flockige, voluminöse Niederschlag wurde nach 24 Stunden abfiltriert, mit Alkohol ausgewaschen, sehr sorgfältig getrocknet, mit einer geringen Menge Wasser übergossen und darin gelöst. 0·1—0·2 der aufgelösten Substanz riefen bei Meerschweinchen nach subcutaner Injection heftige Schmerzen hervor. Die Thiere sträubten das

Haar und standen hoch aufgerichtet auf den Füßen. An den Injectionsstellen entwickelten sich in den nächsten Tagen derbe fibrinöse Knoten mit Hämorrhagien in der Muskulatur und Oedemen in der Umgebung. Die der Injectionsstelle entsprechenden Lymphdrüsen waren geschwollen, von Blutungen durchsetzt, die inneren Organe der getödteten Thiere stark hyperämisch.

Sehr ausgedehnte Untersuchungen stellten Brieger und Fränkel[71] an. Zur Herstellung bacterienfreier Lösungen des Giftstoffes bedienten sie sich ebenso wie Roux und Yersin der Filtration durch Thonzellen. Jedoch gelang dies auch durch drei- bis vierstündige Erhitzung auf 50°. Erst bei 60° verlor die Flüssigkeit einen großen Theil ihres toxischen Vermögens, dagegen ertrug sie die Behandlung mit Salzsäure bis zur ausgesprochen sauren Reaction und das Eindampfen bei 50°.

Zur Isolierung der toxischen Substanz selbst wandten sie folgendes Verfahren an: man lässt das klare Filtrat der Bouilloncultur tropfenweise in absoluten Alkohol einfallen. Es entsteht ein flockiger weißlichgrauer Niederschlag, der sich langsam zu Boden senkt, was durch Zusatz kleiner Mengen von Essigsäure bis zur deutlich saueren Reaction beschleunigt werden kann. Nach zwölfstündigem Aufenthalt im Eisschrank wird filtriert, der Rückstand in sehr wenig Wasser aufgenommen, abermals mit Alkohol gefällt und dieses Verfahren sechs- bis achtmal wiederholt, bis die wässerige Lösung ein klares Aussehen zeigt. Dieselbe wird durch Dialyse von den Salzen, Peptonen etc. befreit und der Rückstand im Vacuum bei 40° getrocknet. Derselbe soll das reine Toxin darstellen und besitzt intensiv toxische Eigenschaften. Zwei einhalb Milligramm desselben pro Kilo Thier wirken tödtlich; aber dieser Erfolg tritt unter Umständen erst nach außerordentlich langer Zeit, nach Wochen und Monaten ein. Im Verlaufe so protrahierter Fälle werden auch Lähmungen beobachtet. Die Veränderungen in den erlegenen Thieren sind die gleichen, wie die nach Injection des Filtrates.

Wassermann und Proskauer[111] bedienten sich zur Darstellung des Toxins einer zweckmäßigen Modification dieser Methode. Nachdem eine größere Menge keimfreien Filtrates im Vacuum eingedampft worden war, wurde der Rückstand bei niederer Temperatur dreimal 24 Stunden gegen destilliertes Wasser dialysiert, um sofort Peptone und Globuline abzutrennen. Die im Dialysator zurückgebliebene Flüssigkeit wurde klar filtriert, mit etwas Essigsäure angesäuert und dann mit dem zehnfachen Volumen 60—70 percentigen Alkohols versetzt. Der hierbei hervorgerufene, sich langsam absetzende Niederschlag blieb 24 Stunden mit dem Alkohol stehen. Derselbe wurde hierauf abfiltriert. Den ablaufenden, verdünnten

Alkohol lässt man sogleich in absolutesten einträufeln, wodurch von neuem ein Niederschlag entsteht, der ebenfalls auf dem Filter gesammelt wird. Der durch verdünnten Alkohol ausfüllbare Körper stellt ein feinkörniges weißes Pulver dar, das für Thiere die charakteristischen giftigen Eigenschaften besitzt. Bei der Injection von zehn Milligramm desselben giengen Kaninchen in drei bis vier Tagen zugrunde, bei fünf Milligramm in etwa zwei Wochen, bei drei Milligramm erst nach zwei Monaten. Die aus den verschiedenen, ja sogar die aus derselben Cultur erhaltenen Präparate zeigten übrigens so große quantitative Unterschiede, dass eine genaue Dosierung unmöglich war.

Sie versuchten auch dieselben toxischen Substanzen aus dem Blute und den Organen der an Diphtherie-Culturen zugrunde gegangenen Thiere zu isolieren und sie erhielten in der That auf diesem Wege ein feines amorphes Pulver, das ebenso, ja noch mehr giftig war als der auf dieselbe Weise aus Reinculturen erhaltene Körper. 0·2 Milligramm desselben in die Ohrvene von Kaninchen gespritzt, tödtet in sechs bis 14 Tagen. Die Section ergibt äußerste Abmagerung, seröse Pleuraexsudate, Ascites, Nephritis, fettige Degeneration der Leber. Freilich ist die Ausbeute nur eine sehr geringe. Ein ausgewachsenes Kaninchen liefert im Durchschnitte 1·5—2·0 Milligramm der Substanz.

Zu durchaus neuen und originellen Resultaten kam Sidney Martin[112] bei seinen Untersuchungen über die Giftstoffe, welche im Körper der an Diphtherie Verstorbenen enthalten sind. Er vergleicht die Wirkung der pathogenen Organismen auf den menschlichen Körper mit der durch Pepsin oder Trypsin hervorgerufenen Eiweißverdauung und fand bei beiden Vorgängen analoge Veränderungen: Bildung von Albumosen und schließlich eines Endproductes, das nicht mehr der Gruppe der Eiweißkörper angehört. Er bezeichnet dabei den Bacillus, resp. die das Enzym bereitende Drüsenzelle als das primary infective agent, Erreger der primären Infection, der entweder durch einen directen Contact oder durch einen besonderen, von ihm secernierten fermentähnlichen Körper die Veränderungen in dem Körpereiweiß des inficierten Organismus hervorruft. Beispiel für das erstere ist der Anthrax-, für das letztere der Diphtherie-, resp. Tetanusbacillus. (Dem deutschen Leser ist diese Unterscheidung unter der Bezeichnung der infectiösen und der toxischen parasitären Erkrankungen geläufig.) Das folgende Diagramm zeigt die weitgehende Aehnlichkeit, welche zwischen dieser bacillären und der enzymatischen Verdauung besteht. Wir werden später Gelegenheit haben, die Bedeutung, welche ihr Martin für die Entstehung des diphtherischen Symptomcomplexes beilegt, zu würdigen.

Primäres infectiöses Moment	Ferment, resp. secundäres infectiöses Moment	Producte des Verdauungsvorganges
Lebende Zelle	Pepsin	Syntonin, Heteroalbumose, Protoalbumose, Deuteroalbumose; Peptone.
Lebende Zelle	Trypsin	Globulinähnlicher Körper, Trypton, Leucin, Tyrosin, ein bitterschmeckender Körper.
Anthraxbacillus	Directe Wirkung des Bacillus	Heteroalbumose, Protoalbumose, Deuteroalbumose; Pepton, Leucin, Tyrosin, basisches Alkaloid.
Diphtheriebacillus	Diphtherieferment von Roux u. Yersin, auch in der Membran vorhanden.	Heteroalbumose, Protoalbumose } in der Membran. Deuteroalbumose, Organische Säure } im Körper

Ueber die Natur und Eigenschaften des fermentähnlichen Körpers macht Martin keine näheren Angaben. Seinen Ausführungen zufolge ist er jedenfalls verschieden von den toxischen Albumosen, die er aus den Culturen und dem inficierten Körper isolierte und die erst durch die Einwirkung dieses Fermentes auf Eiweiß entstehen. Nur da, wo er von der chemischen Untersuchung der diphtherischen Membran spricht, erwähnt er eines Eiweißstoffes, den er durch Extraction mittels 10 Percent Kochsalzlösung erhalten, und der, auf Kaninchen injiciert, ähnliche, jedoch sehr viel heftiger wirkende toxische Erscheinungen hervorrief als die Diphtherie-Albumosen. Auch die Entstehung localer Gewebsnekrose an der Injectionsstelle unterscheidet ihn von diesen.

Mit den verschiedenen Methoden der Reindarstellung der Toxine sind die jeweiligen Vorstellungen, die man sich über die Natur derselben machte, innig verknüpft. Roux und Yersin fassen das Toxin als ein Secretionsproduct der Bacillen auf und wurden durch die Uebereinstimmung, welche das von ihnen isolierte Toxin mit den ungeformten Fermenten, den Enzymen, gemein hat, dazu geführt, das Diphtherotoxin den diastatischen Fermenten an die Seite zu stellen. Solche sind: 1. Die großen Wirkungen, welche die kleinsten Mengen des Giftes auszulösen imstande sind; 2. die Abschwächung seiner Wirksamkeit durch Temperaturen, die 60° übersteigen; 3. die Fällbarkeit durch Alkohol; 4. die Neigung, von flockigen Niederschlägen mitgerissen zu werden; 5. die Abhängigkeit der Giftwirkung von der Reaction. Auf denselben Gedankengang kam Löffler, indem er die Aehnlichkeit mit dem Gifte des Jequiritysamen betonte,

welch letzteres von Salomonsen und Christmas-Dirckinck-Holmfeld als eine Art von Enzym angesprochen worden. Er wandte daher mit Erfolg die von diesen empfohlene Extraction mit Glycerin und Fällung mit Alkohol an. Martin Sidney bringt die Wirkung desselben in directe Analogie mit derjenigen der peptischen und tryptischen Verdauungsfermente. Auch heute erfreut sich diese Anschauung noch der meisten Anhänger. Gleichwohl müssen wir uns darüber klar sein, dass die Aehnlichkeit mit den Enzymen doch eigentlich nur äußerliche Dinge betrifft, und dass wir mit dieser Bezeichnung über die Natur derselben nicht klarer werden, da wir von dem Wesen und der Wirkungsweise der Enzyme nicht viel mehr wissen als von den Toxinen der Diphtherie.

Gamaleia[113] weist darauf hin, dass die Enzyme gerade durch ihre chemische Action: die hydratisierende Wirkung auf gewisse Substanzen charakterisiert sind, und dass wir zur Zeit noch keinerlei Vorstellung haben, ob die Toxine derartige Vorgänge im Thierkörper bewirken. Uebrigens kennt man eine nicht geringe Zahl wirklicher, von den Bacterien secernierter Fermente: peptische, tryptische, diastatische, invertierende etc., die keinerlei toxische Wirkung haben (Fermi[114]) und, was mir wichtiger scheint, auch in Bezug auf den zeitlichen Verlauf ihrer Secretion sich anders verhalten als wir dies von den Toxinen wissen. Die Einreihung der Toxine unter die Diastasen hat jedoch den Vortheil, uns eine Reihe von Eigenschaften und Reactionen, welche sie mit diesen Körpern gemein haben, ins Gedächtnis zu rufen. Dieselbe empfiehlt sich insbesondere vom theoretischen Standpunkte aus, insoferne sie uns die Thatsache vor Augen führt, dass die betreffenden Körper in dem einen wie in dem anderen Falle nicht die eigentliche Ursache sind, sondern nur den Anstoß für den Ablauf der Veränderungen geben, die vielmehr in der Constitution des Nährsubstrates begründet sind.

Inzwischen war, insbesondere durch die Untersuchungen Kobert's und seiner Schüler (Stillmak), gezeigt worden, dass Eiweißkörper, der Gruppe der Albumosen zugehörig, existieren, welche hochgradig giftige Eigenschaften besitzen. Ehrlich[115] hat später mit zweien derselben, dem Ricin und dem Abrin seine bekannten Versuche über Immunisierung angestellt. Damit schien die alte und zu dieser Zeit allgemein getheilte Anschauung, wonach die Toxine unmittelbare Abkömmlinge des Ernährungseiweißes sind, das von den Bacterien in besonderer Weise zersetzt und abgebaut wird, eine neue Stütze erhalten zu haben. Hüppe[116] drückt dieselbe mit folgenden Worten aus: „*Man kann wohl behaupten, dass in den letzten Jahren allseitig anerkannt und durch jede neue Entdeckung von neuem bestätigt ward, dass diejenigen Gifte, welche bei der specifischen Infection thätig sind, von den betreffenden specifischen Mikrobien aus dem*

ihnen zur Nahrung dienenden todten oder lebendigen Eiweiß abgespalten werden." Auch der Umstand, dass die pathogenen Bacterien mit Vorliebe auf eiweißreichen Nährmedien gedeihen und dabei ihre größte Virulenz erreichen, steht damit in Einklang. Unter diesen Umständen war es begreiflich, dass die Lehre von Brieger und Fränkel,[71] wonach der in den Bouillonculturen der Diphtheriebacillen vorhandene giftige Körper in die Reihe der Eiweißkörper zu stellen sei, überaus günstige Aufnahme und rasche Verbreitung fand. Sie schlossen dies aus dem chemischen Verhalten des durch das früher beschriebene Verfahren erhaltenen giftig wirkenden Körpers. Derselbe war in Wasser löslich, wurde durch Alkohol gefüllt; ebenso durch Uebersättigen der wässerigen Lösung mit Ammoniumsulfat und Natriumphosphat; gibt die Bluretreaction und mit dem Millon'schen Reagens eine deutliche Rothfärbung. Er wurde durch sämmtliche Fällungsmittel der Eiweißkörper ausgeschieden und dreht die Polarisationsebene nach links.

Nach diesem Verhalten steht er den Serumalbuminen am nächsten, jedoch wies die Analyse ihm eher verwandtschaftliche Beziehungen zu den Albumosen oder Peptonen zu. Auf aschefreie Substanz berechnet, fand sich:

C 45·35 H 7·13 N 16·33 S 1·39 O 29·80.

Neben diesem giftigen fand sich ein zweiter ähnlicher aber ungiftiger Eiweißkörper, der in den wirksamen Filtraten nur in geringer Menge vorhanden war und in den abgeschwächten Culturen in immer größerer Menge auftrat und sich schließlich völlig an die Stelle des ersten Eiweißstoffes setzte. Er unterschied sich von jenem durch seine dunkelbraune Farbe und konnte dadurch von ihm getrennt werden, dass er in verdünntem Alkohol löslich, also schwerer fällbar war als jener.

Ueber die Entstehung dieser von ihnen als Toxalbumine bezeichneten Körper machten sie sich folgende Vorstellung: „*Innerhalb des lebenden Körpers werden die Toxalbumine von den Bacterien zweifellos aus dem Gewebeeiweiß abgespalten, indem das letztere durch eine Umlagerung und Veränderung seiner Atomgruppen giftige Eigenschaften gewinnt. In den künstlichen Culturen entsteht das Toxalbumin aus dem Serumzusatz, welcher der Bouillon von vornehercin gegeben war. In denjenigen Culturen endlich, welche kein Serum enthielten, in denen sich aber doch die giftige Substanz gebildet hatte, konnte dieselbe nur aus dem Pepton entstanden sein, d. h. dasselbe war gewissermaßen wieder rückwärts in Eiweiß verwandelt worden.*"

Trotz der Bestimmtheit, mit der diese Sätze aufgestellt wurden ist der Beweis für die eiweißartige Natur des Diphtherietoxins bis heute

noch nicht erbracht und die Annahme, dass dasselbe sich nur aus den im Nährsubstrat vorhandenen Eiweißstoffen zu bilden vermag, kann geradezu als unwahrscheinlich bezeichnet werden. Wenn auch nicht bezweifelt werden kann, dass der von Brieger isolierte Körper deutliche Eiweißreactionen zeigte, so ist es doch in hohem Grade wahrscheinlich, dass er nicht das reine Toxin, sondern eine Mischung von Toxin + Eiweißstoffen, die schon vorher in dem Nährmedium enthalten und durch die Fällungsmethoden aus demselben niedergeschlagen wurden, unter den Händen hatte. Waren doch der Flüssigkeit Eiweißstoffe, Serum und Pepton in reichlicher Menge zugesetzt worden, die bei ihrer Füllung das Toxin mit zu Boden reißen konnten. Die toxische Fähigkeit der von Brieger und Fränkel dargestellten Substanz erwies sich nämlich als nahezu hundertmal schwächer als diejenige des von Roux und Yersin erhaltenen trockenen Toxincalciumpulvers, sie ist also gewiss nicht in reinem Zustande, sondern wahrscheinlich mit coaguliertem Eiweiß gemischt dargestellt worden. Zu einem ähnlichen Resultate führten die Nachuntersuchungen von Wassermann und Proskauer[111]. Sie erhielten unter Anwendung einer etwas modificierten Methode die gleichen eiweißartigen Körper, von denen der giftige auch in der Elementaranalyse mit dem Toxalbumine Briegers übereinstimmte. Derselbe gab auch in den größten Verdünnungen noch alle für Eiweißkörper charakteristischen Erkennungszeichen. *„Indes wäre es unserer Meinung nach verfrüht, schon jetzt mit Sicherheit sagen zu wollen, das von den Diphtheriebacillen producierte Gift sei ein Eiweißkörper; denn die bisher dargestellten sogenannten Toxalbumine können noch nicht im chemischen Sinne als ganz reine Körper angesehen werden.“*

Ueber den zweiten Theil ihrer Behauptung, die Herkunft der Toxine betreffend, wurde durch ein einfaches von Guinochet[101] zuerst ausgeführtes Experiment Aufklärung gebracht. Wenn das Toxin wirklich nur durch Abbau der in der Nahrung vorhandenen complicierten Eiweißmoleküle erfolgen kann, so wird es den Bacillen nicht gelingen auf eiweißfreien Medien Toxine zu bilden. Guinochet zeigt nun, dass es möglich ist den Diphtheriebacillus auf normalem eiweißfreiem, leicht alkalisch gemachtem Urin zu züchten. Der Bacillus entwickelte sich auf demselben zwar etwas langsamer, aber sonst in typischer Weise und eine 3 Tage alte Urincultur tödtet Meerschweinchen in gleicher Menge und Schnelligkeit wie eine 24stündige Bouilloncultur. Das keimfreie Filtrat wirkt in gleicher Weise wie die Cultur: es ist also das Toxin darin enthalten und hier, da vorher Eiweiß fehlte, synthetisch gebildet worden. Ich kann aus eigener Erfahrung bestätigen, dass die Cultur auf schwach alkalisch gemachtem, normalen Urin leicht gelingt und für Thiere pathogen wirkt.

Die Thatsache ist theoretisch von großer Tragweite, insoferne sie eben zeigt, dass die pathogenen Bacterien keineswegs, darauf angewiesen sind, ihre Toxine gerade aus dem Eiweiß der Nährsubstrate zu bilden. Dies hatten, wie Gamaleia [113] ausführt, schon früher Polotebnoff und Brehm gezeigt, indem sie die septische Intoxication mittels Bacterien hervorriefen, die aus septischem Materiale gewonnen, aber auf Pasteur'scher Nährlösung gezüchtet war. Dasselbe gelang auch, nachdem sie behufs Ausschaltung der lebenden Bacterien die Flüssigkeit gekocht hatten. Es waren also in dieser nur Ammoniak und Neutralsalz enthaltenden Lösung complexe toxische Verbindungen von den Bacterien auf synthetischem Wege erzeugt worden. Indes waren diese mit Bacteriengemengen angestellten Untersuchungen in der modernen bacteriologischen Aera gänzlich in Vergessenheit gerathen und erst der gelungene Nachweis der Bildung der Toxine in dem eiweißfreien Urin durch Guinochet hat die Aufmerksamkeit wieder auf die synthetische Fähigkeit der pathogenen Bakterien gelenkt. Ich darf vielleicht bei dieser Gelegenheit an eine Bemerkung in meiner Arbeit „über die Darmbacterien des Säuglings" S. 120 erinnern, welche das Vorhandensein, resp. das Fehlen der synthetischen Fähigkeit der Bacterien in Beziehung bringt zu dem Stoffwechsel derselben und mir nicht ohne Bedeutung zu sein scheint, falls man die für die Diphtheriebacillen nachgewiesene Thatsache verallgemeinern wollte. Es wurden die verschiedenen aus Milch- und Mekoniumkoth isolierten Arten durch längere Zeit auf Milch gezüchtet und der Consum jeder derselben an den einzelnen Milchbestandtheilen festgestellt. Ordnet man nun die Bacterien nach der Größe der Eiweißzersetzung in aufsteigender Reihe, so finden sich am unteren Ende der Reihe die die Gelatine festlassenden Arten mit großem Zuckerconsum und Säurebildung auf der Milch (die Milchkotharten); am oberen Ende die Gelatine und Blutserum verflüssigenden (Bacillus subtilis) mit geringem Zuckerbedarf und Labwirkung auf das Casein der Milch ausgestatteten. „Schließlich möchte ich noch auf eine nicht uninteressante Beobachtung hinweisen, die ebenfalls in Beziehung zu dem eiweißspaltenden Vermögen der Bacterien zu stehen scheint. Impft man nämlich die obenerwähnten Arten auf Nägeli's Normallösung I, so entwickeln sich die am unteren Ende der Reihe stehenden wenigstens dann, wenn man noch Milch- oder Traubenzucker hinzusetzt, ganz gut in derselben. Das Bacterium lactis aërogenes gedeiht sogar in der einfachen Nährlösung. Dagegen bleibt die Entwicklung aus oder wird wenigstens eine ganz minimale bei allen proteolytischen Arten, wie dies auch Hauser für seinen Proteus vulgaris und mirabilis gefunden hat. Es sagt uns diese merkwürdige Erscheinung nichts anderes, als dass die Fähigkeit der Synthese, des Aufbaues aus einfachen stickstoffhaltigen

Verbindungen und der Gruppierung der Atome zum complicierten Eiweißmolekül dem Zellprotoplasma den proteolytischen Arten ganz oder größtentheils verloren gegangen ist, während sie den vorwiegend kohlenhydratverzehrenden saccharolytischen Arten mit geringem Eiweißconsum erhalten geblieben ist. . . . . Ob diese synthetische Fähigkeit der beiden im Milchkoth vorkommenden Arten in einer Beziehung zu der eigenthümlichen toxischen Wirkung steht, welche sie auf Meerschweinchen und Kaninchen haben, muss erst durch weitere Untersuchungen entschieden werden".

Welche Rolle spielen diese Stoffe in dem Leben der Bacterien? Gamaleia,[113] dessen lichtvollen Ausführungen wir an dieser Stelle folgen, meint um ein Secretionsproduct ähnlich den Enzymen, wie sie von zahlreichen Bacterien isoliert werden können, kann es sich nicht handeln. Denn die Menge des in der Culturflüssigkeit enthaltenen Giftes wächst nicht proportional der Zahl und der Wachsthumsenergie der Bacterien. Im Gegentheil. Gerade im Beginn der Cultur, wo die Bacillen an kräftigsten sind und sich am raschesten vermehren, ist die Bouillon sauer und ohne toxische Fähigkeiten. Erst später, wenn die Bacillen aufgehört haben sich zu vermehren und sich am Boden des Kolben absetzen, wird die Flüssigkeit alkalisch und mehr und mehr toxisch wirksam. Diese Toxicität nimmt progressiv zu mit der Dauer des Aufenthaltes der Bacterien in der alkalischen Flüssigkeit.

Die Erklärung dieser Erscheinung ist sehr einfach:

Das Gift ist eingeschlossen in dem Körper der Bacterien und geht nur langsam durch Maceration aus den Bacillenleibern in die alkalische Flüssigkeit über.

Betreffs ihrer Natur glaubt er, sie den Eiweißstoffen und zwar den Nucleoalbuminen zuzählen zu können, die ja den Hauptbestandtheil der Kernsubstanz aller thierischen und pflanzlichen Zellen darstellen. Nach Bütschli[117] sollen die Bacterienleiber einem großen Zellkern entsprechen und auch sein Verhalten gegen chemische Reagentien und Farbstoffe stellt sie an die Seite derselben. Eine directe Beweisführung, Nachweis des Phosphors etc. im Molekül, ist erst möglich, wenn ihre Reindarstellung gelungen, die durch die leichte Zersetzlichkeit der Stoffe außerordentlich erschwert ist.

Es sei schließlich noch der eigenartigen Vorstellungen Erwähnung gethan, welche Sidney Martin[112] über die Entstehung der Diphtherotoxine entwickelt. Nach ihm wird von den Bacillen nicht das Toxin, sondern ein dem Pepsin oder Trypsin ähnliches Ferment gebildet, das in den Körper diffundiert und dort das Toxin erst durch eine Art von Verdauungsvorgang aus dem Körpereiweiß bereitet. Die dabei entstehenden Stoffe sind Albumosen und eine noch unbekannte organische Säure.

Das wichtigste Product und der Träger der specifischen Toxinwirkung sind die Albumosen. Martin hat dieselben durch wiederholte Extraction mit Wasser und Fällung mit Alkohol aus den Geweben an Diphtherie gestorbener Menschen und Thiere, sowie aus der mit Alkalialbuminat versetzten Culturflüssigkeit isoliert. Dabei ist zu achten, dass das Präparat mit keinem anderen Reagens als mit absolutem Alkohol in Berührung kommt und niemals über 40° Celsius erhitzt wird. Der Körper stellt schließlich ein in Wasser lösliches, gelbliches, amorphes Pulver dar, das die Reactionen der Deutero-albumose darbietet und sich in seinem chemischen Verhalten nicht von den bei dem Verdauungsprocesse entstehenden Albumosen unterscheidet. Der alkoholische Extract aus den Geweben reagiert intensiv sauer und enthält neben Fettsäure eine in Chloroform unlösliche organische Säure. Die Quelle dieser Stoffe sind die Eiweißverbindungen des Körpers, resp. des Culturmediums, „denn nur diese sind infolge ihres complicierten Baues und der Anwesenheit von Stickstoff imstande so giftige Körper abzuspalten." Die grösste Menge dieser giftigen Albumosen wird im Blut und in der Milz, namentlich in der letzteren gefunden. Aus dieser wurden 0·35 und 0·7 Gramm Albumosen, aus Blut + Milz 0·6—0·9, aus Blut allein 0·1—0·45, einmal nur Spuren gewonnen. Die Menge des sauren alkoholischen Extractes aus Blut + Milz betrug 0·2—0·5 Gramm. Leider fehlen die Angaben über die Menge des zur Extraction benützten Materiales.

Die Hindernisse, welche sich der Erkenntnis der chemischen Natur der Bacterientoxine entgegenstellen, sind überaus große, für unsere heutigen Hilfsmittel zur Zeit noch unüberwindliche und so können wir als das Resultat dieser langen Auseinandersetzungen vielleicht nur das eine festhalten, dass sie von den Bacterien synthetisch gebildet werden können, dass sie Stoffwechselproducte derselben sind, die auf dem Wege der Secretion oder wahrscheinlicher durch Maceration aus dem Bacillenleibe in die Umgebung übergehen und dann direct oder durch Veränderungen, die sie in dem Körpereiweiß hervorrufen, toxisch wirken. Wir sind jedoch in der angenehmen Lage ein ausgezeichnet feines Reagens für dieselben in dem **Verhalten des Tierkörpers** zu besitzen, welches uns über die Anwesenheit schon der kleinsten Mengen und über die für die menschliche Pathologie wichtigsten Eigenschaften aufzuklären vermag.

Von großem Einfluss auf den Verlauf der Vergiftungserscheinungen ist der Weg, auf welchem das Toxin in den Körper gelangt. Die Aufnahme selbst großer Dosen desselben per os ist nahezu wirkungslos, wahrscheinlich weil es durch die normalen Verdauungssäfte zerstört wird. Bei subcutaner Application treten entsprechend der geringen Diffusibilität die ersten Erscheinungen an der Injectionsstelle auf. Die allgemeinen

Erscheinungen und die in den inneren Organen gefundenen Veränderungen treten erst ein wenn das Gift resorbiert und in den Kreislauf gelangt ist. Nur bei der intravenösen Injection eröffnen gleich diese die Scene.

Die örtlichen Veränderungen entsprechen denjenigen die bei der subcutanen Application der Bacillen beobachtet werden. Man findet jenes eigenthümlich gallertig sulzige, grauweißliche zuweilen noch röthliche Ödem der Bauchdecken, nach Übertragung sehr großer Mengen zuweilen auch käsige Nekrose sehr weiter Gebiete des Unterhautzellgewebes (Brieger u. Fränkel[71]). Dem Toxin kommt also ebenso wie den Bacterien ein mächtiger Einfluss auf die Gefäßwände zu, so dass dieselben Serum und selbst geformte Blutbestandtheile in Menge hindurchtreten lassen. Dagegen fehlt die Bildung von Fibringerinseln, die demnach an die Lebensthätigkeit der Bacillen gebunden ist. Ist die Allgemeinintoxication eingetreten, so trifft man die Erweiterung der Blutgefäße auch in den inneren Organen. Jedoch nehmen nicht alle in gleicher Weise daran Antheil. Am auffallendsten ist das Verhalten der Pleuren, die meist gleichzeitig mit dem Pericard Sitz eines serösen oder leicht blutig getrübten Ergusses sind. Derselbe zeigt nicht selten spontane Gerinnbarkeit. Die Wandungen der Pleuren sind blass, mit einzelnen Blutungen durchsetzt. Die Lungen je nach der Größe des Ergusses in den unteren Partien mehr oder weniger dunkelbraunroth, atelektatisch. In seltenen Fällen findet man auch einen geringen serösen Erguss im Peritoneum. Die Serosa des Dünndarmes zeigt sich namentlich in den dem Duodenum nahe gelegenen Partien injiciert, sonst normal. Die auffälligsten Veränderungen zeigt das Verhalten der Nebennieren, die bei diesen Thieren stark geschwellt und intensiv hyperämisch sind. Bei rasch tödtlich verlaufenden Fällen zeigen sie eine geradezu dunkelbraunrothe Färbung, sonst ein helles Rosa, das den normalen gelblichen Farbenton deutlich durchschimmern lässt. Auch die Lymphdrüsen, insbesondere die im Bereich des örtlichen Ödems gelegenen, sind stark geschwellt, blutreich. Kurz die Veränderungen sind mit Ausnahme der Fibrinexsudation an der Injectionsstelle die gleichen, wie sie bei der Infection mit den lebenden Bacillen gefunden werden; desgleichen die schon früher (S. 112) erwähnten histologischen Befunde wenigstens zufolge den Angaben von Welch und Flexner[110], während freilich Babes[105] wesentliche Unterschiede constatiert haben will.

Auch hier müssen die Experimente und histologischen Untersuchungen Sidney Martins[112] im besonderen erwähnt werden. Die aus dem inficierten Körper (Blut + Milz) dargestellten Albumosen sind, wie früher erwähnt, die Träger der specifischen Wirkungen des diphtherischen Giftes. An der Injectionsstelle erzeugen sie bei Hasen oder

Meerschweinchen ein einfaches, rasch verschwindendes Oedem. Bei einmaliger intravenöser Injection (0·12 Gramm pro Kilo Körpergewicht) erfolgt ein länger dauernder Anstieg der Körperwärme oder der Tod unter raschem Sinken der Temperatur und Lähmung. Bei kleinen häufig wiederholten Dosen (0·05 pro Kilo) tritt hohes Fieber, Diarrhöe, Rückgang des Körpergewichtes, Lähmungserscheinungen und nach ca. 10 Tagen der Tod ein. Die Section ergibt für beide Fälle ein ähnliches Resultat: verminderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes, Verfettung des Herzmuskels (bei intacten Nerven), Degenerationserscheinungen an zahlreichen motorischen, aber auch sensiblen Nerven. Dieselben stellen sich dar zunächst als eine Zerstückelung und schließlich völliger Schwund der Markscheide. Dabei kann der Achsencylinder erhalten bleiben oder nicht. Zumeist schreitet die Degeneration quer über den Verlauf der Nerven vor und befällt eine größere oder geringere Zahl, selten alle Fasern des Querschnittes. Dementsprechend kommt es meist nur zur Parese, selten zur vollständigen Lähmung der betroffenen Muskeln.

Der neben den Albumosen gefundene saure Körper erzeugt bei Thieren bis zu 0·1 pro Kilo ähnliche, jedoch sehr viel schwächere Krankheitserscheinungen: im Anfang Temperatursteigerung, dann vorübergehende Abmagerung. Wird das Thier getödtet, so findet man eine leichte fettige Degeneration des Herzens, jedoch keine Degeneration der Nerven, keine Veränderung des Blutes.

Als Folgezustände der diphtherischen Intoxication sehen wir bei den Thieren eine Reihe von Erscheinungen auftreten, die wir in der Symptomatologie der menschlichen Diphtherie wiederfinden und die bei Besprechung der Pathogenese näher gewürdigt werden sollen. Eine der am häufigsten zu beobachtenden ist der Eiweißgehalt des Urines, der zuerst von D'Espine [55], dann von Spronk [59] als ein häufiges aber nicht constantes Vorkommnis bei der acuten Diphtherie der Meerschweinchen und Hasen beobachtet wurde. Auf das Vorkommen von Diarrhöen bei Kaninchen haben Roux und Yersin [53] hingewiesen. Die nähere Ursache derselben, vielleicht eine Erkrankung des Nervus vagus oder des Plexus coeliacus, ist jedoch noch ganz unbekannt. Bei vielen insbesondere subacut verlaufenden Fällen sehen wir Schwellung und Verfettung der Leber, die sich bei Hunden fast regelmäßig, bei Kaninchen und Meerschweinchen nur selten mit deutlichem Ikterus paart. Mattigkeit, mangelnde Fresstlust, Trägheit der Bewegungen, somit Störungen des Allgemeinbefindens werden bei allen erkrankten Thieren beobachtet. D'Espine und Marignac [55] constatierten bei einer erkrankten Katze eine specielle Abneigung gegen das sonst von ihr bevorzugte Fleisch. Die Apathie, die sie bei demselben Thiere beobachteten, musste cerebralen Ursprunges sein, da

sie von einem matten glanzlosen Blick und einer hochgradigen Niedergeschlagenheit begleitet war. In derselben Arbeit beschreiben die Autoren das Absinken der Körpertemperatur und die Cyanose bei den inficierten Thieren; die letztere führen sie auf eine toxische Veränderung des Blutes zurück, das auffallend schwarze Farbe und geringe Neigung zur Gerinnung nach dem Tode besitzt.

Auf die gleichen Verhältnisse macht auch Sidney Martin[112] aufmerksam. Seine Albumosen verzögern in ganz ausgesprochener Weise die Gerinnung des Blutes, wie dies von den Peptonen schon lange bekannt ist. Sie scheinen überhaupt einen tiefgreifenden Einfluss auf die Zusammensetzung des Blutes zu haben, unter dem in erster Linie die Ernährung des Herzmuskels leidet. Auch der große Verlust an Körpergewicht, der in 10 Tagen $^1/_4$—$^1/_2$ des Anfangsgewichtes betragen kann, weist darauf hin. Die Wirkung auf die Körpertemperatur fand er wechselnd, in kleineren Dosen erhöhend, in größeren sofort erniedrigend. Das Nervensystem wurde von der Giftwirkung nur in seinen peripheren Theilen betroffen, während die centralen Partien sich als intact erwiesen. Auch die beim Menschen beobachteten Veränderungen am Herzmuskel, Blutdruck und Puls finden sich im Thierexperimente wieder. Schon Babes erwähnt, dass er bei den mit Diphtherie inficierten Kaninchen unregelmäßige Herzaction beobachtet. Die erste genauere Beobachtung und Beschreibung dieses Verhaltens scheint mir in der Mittheilung von Hesse[118] enthalten zu sein. Ich lasse dieselbe im Wortlaute folgen.

„Am 23. Juli, vormittags 10 Uhr, wird einem sehr lebhaften jungen kräftigen Kaninchen von 2100 Gramm Gewicht 0·25 Cubikcentimeter einer 5 Monate alten stark alkalischen Bouilloncultur eingespritzt. Dasselbe befindet sich in den nächsten Tagen, bis zum 25. Juli abends, vollkommen wohl. Es hat normale Temperatur (38·2°—38·4° C.), frisst gut und ist noch am genannten Abend so mobil und kräftig, dass es im Stalle nur mit Mühe eingefangen werden kann. Am 26. Juli früh wird bemerkt, dass das Thier in der Nacht und am Morgen nicht gefressen hat. Als man es früh 7 Uhr 30 Min. zum Fortlaufen bringen will, zeigt es sich, dass die beiden hinteren Extremitäten vollständig gelähmt sind. Mit den Vorderbeinen steht das Thier dagegen noch aufrecht und wenn man den Hinterkörper unterstützt, macht es, das Hintertheil nachschleppend, noch einige Schritte. Um 9 Uhr früh ist auch das rechte Vorderbein gelähmt.

Um 10 Uhr 15 Min. liegt das Thier völlig wie leblos auf der rechten Seite und wird nunmehr anhaltend beobachtet.

Es hat jetzt eine Temperatur von 32·4° C. (tief im Rectum), eine Respiration von 44 Athemzügen in der Minute. Es befindet sich in tiefster Prostration, mit völlig schlaffer Lähmung beider hinteren und der rechten vorderen Extremität, während das linke Vorderbein im Schultergelenk noch geringe Bewegungen auszuführen vermag. Die Athembewegungen sind matt, doch ist sowohl Thorax- wie Bauchathmen deutlich vorhanden. Trotz dieses äußerst hinfälligen Zustandes, der ganz und gar an das jammervolle Bild des sterbenden Diphtheriekindes erinnert, ist das Thier nicht im

geringsten benommen. Es sieht mit völlig klaren Augen um sich, und sowie vor der Thüre Schritte hörbar werden, macht es mit dem einzigen noch zur Disposition stehenden Gliede eine Fluchtbewegung. In grellem Contraste zu dieser lethargischen Prostration schien bei dem ersten Zuhören das Verhalten des Herzens zu stehen. Dieses schien sich in wildem Aufruhr zu finden. Man war während der ersten Minute der Auscultation förmlich betroffen von dem, was sich darbot. Es war das Bild der äußersten Unregelmäßigkeit, eines förmlichen Delirium cordis. Sehr häufig war ein ganz ausgesprochener Pulsus bigeminus vorhanden, nach zwei rasch nacheinanderfolgenden Herzcontractionen kam eine etwas längere Pause; dann aber wieder ganz unregelmäßige Perioden und langsame Schläge mit regelmäßigen, gleich langen Pausen, dazwischen eine Reihe schnellerer u. s. w. Bei genauer Beobachtung zeigte sich nun aber alsbald, dass dieses Delirium cordis nicht etwa die Folge einer abnormen Erregung, sondern einer schweren Abschwächung der Herzfunction zuzuschreiben war. Denn die Gesammtzahl der Herzschläge in der Minute war nicht gesteigert, sondern im Gegentheil herabgesetzt; es kamen auf den genannten Zeitabschnitt zwischen 112 und 156 hörbare Herzcontractionen. Dabei war der erste Herzton auffallend dumpf, während der zweite deutlich und laut war.

Um 10 Uhr 28 Min. wurden 28 Herzcontractionen in $^1/_6$ Min. gezählt, dazwischen kam immer etwa 3—4 Secunden lang eine Periode von Tachycardie.

Um 11 Uhr 4 Min. fallen — wenn man nur die langsameren Schläge zählt — etwa 140 Schläge auf die Minute, dazwischen aber kommen kurze Perioden von wesentlich schnelleren Schlägen, welche ungefähr 20—25 in 5 Secunden betragen (also 240 bis 300 auf die Minute). Um 11 Uhr 8 Min. P. 84. 11 Uhr 9 Min. P. 64.

Um 11 Uhr 10 Min. längere Pausen in der Herzbewegung. Die Töne werden noch wesentlich dumpfer, allmählich immer schwächer und schwächer hörbar, während die Athmung noch fortgeht. Als die Herztöne schon nicht mehr hörbar sind, macht das Thier einige tiefe, krampfhafte Athemzüge, Cyanose der Lippen tritt ein und um 11 Uhr 12 Min. hört auch die Athmung auf. Das Herz erwies sich bei genauester mikroskopischer Untersuchung bis auf vereinzelte kleine Anhäufungen von Rundzellen als durchaus normal; die Querstreifung gut erhalten.

Das weitaus interessanteste dieser klinischen Symptome, das gerade nach Injection der Toxine viel häufiger als nach Infection mit den Bacillen eintritt, ist die im Verlauf oder nach Schwund der acuten Erscheinungen sich einstellende Lähmung, von der auch im vorstehenden schon mehrfach die Rede war. Zwar wurden dieselben schon früher von Löffler gesehen, allein nicht als solche gedeutet. Erst die französischen Autoren haben die Analogie derselben mit den beim Menschen auftretenden postdiphtherischen Lähmungszuständen erkannt. Die klinische Erscheinungsweise derselben ist eine sehr mannigfaltige. Sie werden häufiger an den für Diphtherie weniger empfänglichen Thieren, wie Kaninchen, Tauben, Hunden, Katzen beobachtet. Seltener gelingt es solche Erscheinungen bei Meerschweinchen zu sehen, da dieselben meist der Infection in wenigen Tagen erliegen. Doch finden sich unter den Thieren, welche die subcutane Injection unter Abstoßung der nekrotisierten Hautstelle überstehen, einzelne, bei welchen es zu einer ausgesprochenen Lähmung der hinteren Körperhälfte kommt. Im Verlauf der nächsten 14 Tage

bessern sich die Erscheinungen und nach etwa drei Wochen war das Thier als geheilt zu betrachten und erwies sich gegen nachfolgende Impfungen mit Bacillenculturen als immun (Löffler[61]).

Bei Kaninchen werden manchmal schon in den ersten Tagen nach der Impfung Lähmungen der hinteren Extremitäten beobachtet, denen dann rasch der Tod nachfolgt. Löffler und Paltauf bezweifeln, dass diese Zustände als echte diphtherische Lähmungen bezeichnet werden dürfen. Es kann jedoch kein Zweifel darüber bestehen, wenn die Lähmungen nach Heilung der acuten Intoxicationserscheinungen in der Reconvalescenz auftreten, wie dies insbesondere bei Tauben beobachtet werden kann. Der erste vom Roux beobachtete Fall war der folgende: Eine Taube war mit einer Reincultur von Bacillen in den Rachen geimpft worden, worauf die typischen Beläge entstanden. Dieselben waren längst verschwunden und drei Wochen seit der Infection verstrichen, als sie plötzlich so schwach auf den Füßen zu stehen anfieng, dass sie sich kaum aufrecht halten und nur wenige Schritte machen konnte. Dabei hielt sie die Beine gespreizt und fiel nach vorne. Legte man sie auf den Rücken, so konnte sie sich nicht aufrichten, da sie keine Kraft in den Flügeln hatte. Dieser Zustand von Muskelschwäche dauerte eine Woche, alsdann stellte sich eine kleine Besserung in der Bewegung der Beine ein. Gleichwohl gieng das Thier ein, 5 Wochen nach der Impfung. Die Section zeigte eine hochgradige Abmagerung und keinerlei Läsion an den Gelenken oder den nervösen Apparaten, der man die Störungen hätte zur Last legen können. Noch deutlicher kann man die Störungen bei höher organisierten Thieren erkennen und man kann alsdann ebenso wie beim Menschen in dem der Lähmung unmittelbar vorausgehenden Stadium die Ataxie und den Mangel des Raumsinnes constatieren. So konnte D'Espine[55] bei dem schon wiederholt erwähnten Versuch mit der Katze die Unsicherheit der Bewegungen und schwankenden Gang constatieren. Drei Tage vor dem Tode konnte man die Hinterpfote so stellen, dass die Rückfläche der Phalangen den Boden berührte, ohne dass das Thier die Pfote aus dieser unbequemen Stellung zurückzog. Als weiteres Beispiel lasse ich die Schilderung der Lähmung bei einem Hunde folgen, wie sie in dem zweiten Mémoire von Roux und Yersin enthalten ist.

„Am 4. Mai 1890 erhält ein großer Hund, der erst vor kurzem eine Diphtherieinfection überstanden hat, die Menge von 1 Cubikcentimeter Culturfiltrat in die rechte Schenkelvene. Das Filtrat tödtet Meerschweinchen in der Dose von 0·25 Cubikcentimeter. Am anderen Morgen ist der Hund matt und verweigert die Nahrung. Am 12. bemerkt man eine Schwäche der Extremitäten; er geht nur mit größter Anstrengung, wobei er die Hinterpfoten weit auseinanderspreizt und fällt dabei häufig zu Boden. Veranlasst man ihn dennoch zu laufen, so macht er einige hastige Schritte mit gespreizten Pfoten und zieht sich dann nach vorne, indem die hinteren Beine voll-

ständig unfähig werden den Körper zu tragen. Er zittert in allen Gliedern und ist außer Stande über die kleine Stufe zu seinem Stalle hinaufzusteigen. In diesem Zustande bleibt das Thier bis zum 16. Mai. Um diese Zeit ist die Lähmung eine fast vollständige. Der Hund kann sich nur mit größter Mühe aufrichten, seine Beine schwanken fortwährend und er stürzt bei jedem Versuch zu gehen zusammen. Dabei zittern seine Glieder und er winselt bei jeder Berührung, als ob eine allgemeine Hyperästhesie der Haut bestände. Erst am 20. Mai bessert sich der Zustand ein wenig, die Vorderbeine zeigen von Tag zu Tag mehr Kraft und wieder die normale Haltung und Bewegung beim Laufen, während die Hinterbeine noch lange Zeit nachgezogen und nach auswärts und gespreizt gehalten werden und das Thier auch nicht auf die kleinste Stufe hinaufzusteigen vermag.

29. Mai: Auch die hinteren Beine sind jetzt kräftiger, das Thier kann, wenngleich noch sehr schwierig und ungeschickt, die Stufen hinaufsteigen. Von jetzt ab macht die Genesung rasche Fortschritte, der Appetit wird besser. Der Gang bleibt anfangs noch etwas schwankend wegen Schwäche der Hinterläufe, insbesondere, wenn der Hund abwärts läuft. Anfang Juni ist er imstande selbst rasch zu laufen ohne zu fallen, nur beim raschen Wenden passiert ihm dies noch bisweilen; im übrigen kann er als vollkommen geheilt betrachtet werden."

Der Ausgang der Lähmungen ist verschieden. In der Mehrzahl der Fälle tritt unter andauernder Steigerung der Muskelschwäche der Tod ein. In der geringeren Zahl bessern sich die motorischen Functionen. Aber auch von diesen geht noch ein Theil unter zunehmender Abmagerung und Cachexie zugrunde. In anderen Fällen kommt es überhaupt nicht zu ausgesprochenen Lähmungserscheinungen: die Thiere, die meist locale Nekrosen an der Injectionsstelle aufweisen, gehen unter stetem Verlust an Körpergewicht und fortschreitender Abmagerung allmählich und ohne besondere Erscheinungen oft erst Monate nach der Impfung ein.

Die angeführten durch das diphtherische Toxin hervorgerufenen Erscheinungen und Veränderungen können in ihrer Gesammtheit wie ihren einzelnen Theilen als charakteristisch bezeichnet werden: wenigstens ist bis jetzt keinem Bacterium und keinem der bekannten Gifte eine ähnliche Wirkungsweise zugesprochen worden. Die Specificität besteht sonach nicht nur für die Diphtheriebacillen, sondern auch für die von denselben gelieferten Stoffwechselproducte. Unter den bekannten Giftstoffen scheint das aus den Jequiritysamen extrahierte Ferment den Diphtherotoxinen am nächsten zu stehen.

Gestützt auf die Experimente von Salmon und Smith, Beumer und Peiper. Gamaleia, Bouchard, Charrin u. a., denen es gelungen war durch Injection der keimfreien Stoffwechselproducte der Bacterien Schutz gegen die nachfolgende Infection zu erzeugen, stellte man die Annahme auf, dass neben den specifisch toxischen auch **specifisch immunisierende** Substanzen in den Culturfiltraten

enthalten seien. Insbesondere hat der glänzende Vortrag Bouchards auf dem internationalen Congress in Berlin (1890) die Aufmerksamkeit auf dieselben gelenkt. Die matières vaccinantes sind, wie er dort anführt, Secretionsproducte der Bacterien und von den toxischen und fiebererregenden Substanzen durchaus verschieden. Sie werden mit den sterilisierten Culturen in den Körper eingeführt und rufen bei ihrem Durchgang durch den Körper eine Stoffwechselveränderung der Zellen und Gewebe hervor, wodurch sie einer nachfolgenden Infection mit demselben Bacterium Widerstand leisten. Dieser „*état bactériecide*" stellt sich erst 2—4 Tage nach Einverleibung der schützenden Substanzen ein, kann aber die Ausscheidung derselben beliebig lange Zeit überdauern.

Die Anschauung dass es sich bei diesen Substanzen um ein Secretionsproduct der Bacterien handelt, ist heute fast allgemein verlassen zugunsten der Annahme, dass gewissen in dem Zelleib der Bacterien enthaltene Stoffe diese immunisierende Fähigkeit zukommt. Dieselbe Idee kam gleichzeitig mit dem Versuch, sie Heilzwecken dienstbar zu machen in dem Tuberculinum Kochii zum Ausdruck, das ja nichts anderes als den Glycerinextract aus den Reinculturen der Tuberkelbacillen [120] darstellt und in den Leibern derselben etwa enthaltene, immunisierende Substanzen zweifelsohne enthalten muss. Sie wurde in den Arbeiten von C. Fränkel [121], Klemperer [122], Brieger, Kitasato und Wassermann [123] weiter verfolgt. Diese Autoren betrachten das toxische und das immunisierende Princip als gänzlich verschiedene Substanzen und richteten ihr Bestreben darauf das letztere möglichst getrennt und frei von den ersteren zu erhalten, um durch Einführung derselben Immunisierung, auch Heilung schon bestehender Erkrankung zu erreichen. Ich beschränke mich hier auf die Anführung der speciell auf Diphtherie bezüglichen Angaben: C. Fränkel fand, dass bei einstündiger Erwärmung der Bouilloncultur auf 65—70° die darin enthaltenen toxischen Substanzen soweit abgeschwächt waren, dass die Meerschweinchen große Mengen derselben ertrugen, ohne Krankheitserscheinungen zu zeigen. Dagegen genügten 10—20 Cubikcentimeter — je nach der Größe der Thiere — einer 3 Wochen alten in dieser Weise präparierten Bouilloncultur, Meerschweinchen unter die Haut gespritzt, um das Thier gegen die nachfolgende subcutane Impfung mit virulenten Bacterien zu immunisieren. Die Infection mit dem virulenten Material darf frühestens 14 Tage nach Ausführung der Schutzimpfung stattfinden. In den ersten Tagen nach der Einverleibung der sterilisierten Flüssigkeit erliegen die Thiere der Impfung mit virulentem Material fast noch rascher als früher.

Fränkel deutet diese Erscheinung folgendermaßen:

„In den Culturflüssigkeiten findet sich der toxische und der Impfschutz verleihende Stoff nebeneinander vor. Der erstere wird durch Temperaturen von 55—60° seiner specifischen Kraft beraubt, der letztere erträgt höhere Hitzegrade. Benütze ich daher auf 55—60° erwärmte Culturen, so erfolgt der Tod der Thiere, falls die Dosis eine ausreichende ist. . . . Ist die angewendete Menge keine tödtliche, so bleibt das Thier am Leben und nun macht sich der Einfluss, der mit übertragenen immunisierenden Substanzen schon bemerkbar, insofern als die Probeimpfung erst verspätet zum Tode führt. Je mehr (durch Steigerung der Temperatur bis gegen 70°) der toxische Stoff nun vernichtet wird, umso reiner und freier kann die Thätigkeit der immunisierenden Substanz zum Ausdruck kommen und damit den Impfschutz herstellen.“ Erwärmung der Cultur auf noch höhere Temperaturen schwächt oder zerstört auch die immunisierende Wirkung derselben.

Brieger, Kitasato und Wassermann bedienten sich der antitoxischen Fähigkeiten des Thymusauszuges, um die giftige Substanz der Culturen gleichsam zu binden und unwirksam zu machen. Die gleichzeitig mitinjicierten immunisierenden Substanzen sollten alsdann den Schutz gegen spätere Infectionen bewirken. *Ließen wir Bacillen aus einer Diphtherie-Bouilloncultur, von der 0·05 Cubikcentimeter ein mittelgroßes Meerschweinchen in 48 Stunden tödtete, analog wie bei Tetanus auf Thymusbouillon wachsen, so konnten wir von dieser Cultur bei reichlichster Entwicklung der Bacillen 0·5—1·0 Cubikcentimeter Meerschweinchen injicieren, ohne dass dieselben an Diphtherie eingiengen. Erst bei größeren Mengen 1·5 oder 2·0 Cubikcentimeter starben die Thiere. Das Toxalbumin der Diphtheriebacillen hatte also auch hier beträchtlich an seiner deletären Wirksamkeit verloren. Die Herabsetzung des toxischen Effectes war indessen doch nicht so bedeutend, dass wir dem Thiere die zum Schutze nöthigen Mengen 2—3 Cubikcentimeter ohne weiteres verabreichen konnten. Wir waren deshalb genöthigt die Thymus-Diphtheriebouillon oder Mischung erst durch 15 Minuten auf 65—70° C. zu erhitzen. Durch diese Proceduren wird das toxische Princip alsdann gänzlich eliminiert, während die schützende Kraft bestehen bleibt.“* Trotzdem waren die Resultate keine sicheren und gleichmäßigen. Ein kleiner Theil der Thiere erlag der Infection und auch bei den Ueberlebenden kam es zu Nekrose an der Impfstelle.

Als Bildungsstätte und Sitz der immunisierenden Substanzen betrachten die Autoren die Bacterienleiber, die sie sich durch Filtration und Auslaugung in möglichst reinem Zustande darstellten. Als charakteristische Eigenschaften derselben erkannten sie: 1. dass sie einen hohen Phosphorgehalt besitzen, 2. dass sie im Gegensatz zu den Toxalbuminen wenn

überhaupt nur sehr schwer durch Thonfilter passieren und 3. dass sie bei 100° zerstört werden, 4. dass endlich die Immunisierung eine specifische, nur gegen jene Bacterien wirksam ist, deren Stoffwechselproducte injiciert wurden.

Sie rufen die Immunisierung nicht direct sondern, dadurch hervor, dass sie die Bildung eines Antikörpers im Blute veranlassen. Zwischen der Menge der injicierten Bacterienzellsubstanzen und der Zeit, die bis zur Bildung des Antikörpers verstreicht, besteht ein bestimmtes Verhältnis in der Art, dass die letztere umso kürzer wird, je größer die absolute Menge der incorporierten Bacterienzellsubstanzen ist. Die Immunisierung eines bereits erkrankten Thieres ist nichts weiter als der Naturheilprocess.

F. und G. Klempner, welche gleichfalls mit der Injection erwärmter Bouillonculturen von Pneumococcen beim Kaninchen rasch immunisierende Wirkungen erhielten, neigten sich zu der Anschauung, dass durch die Erwärmung auf 60—80° die toxisch wirkende Substanz sich direct in die immunisierende umwandelt, während die weitere Erhitzung auf 100° und darüber nur mehr die local entzündungsanregenden übrig lässt.

Man hat übrigens in neuester Zeit die Annahme der Existenz specifisch immunisierender Stoffe in den Bacterien oder den Bacteriencultureu lebhaft bekämpft und ist geneigt, die erzielten immunisierenden Wirkungen dem in den präparierten Culturen enthaltenen Rest von toxischer Substanz zuzuschreiben. *Die Theorie, dass bei dem Wachsthum eines jeden pathogenen Bacteriums gleichzeitig in demselben eine Substanz sich bildet, welche den Körper gegen die Wirkung des ersteren schützt, setzt einen so hohen Grad von Sanftmuth und Güte bei diesen mörderisch veranlagten Bacillen wie es die Diphtheriebacillen etc. sind, voraus, wie man es kaum von dieser Seite erwarten konnte.* (Vaughan[124]) Auch Behring[(125)] hat die Berechtigung derselben mit scharfen Waffen angegriffen. Er macht darauf aufmerksam, dass die Autoren mit sich selbst in Widerspruch gerathen, indem sie gerade bei denjenigen Versuchen, in welchen noch starke toxische Erscheinungen zu beobachten waren, die besten Immunisierungsresultate erhielten. Auch hat das Princip für die Erreichung hoher Immunitätsgrade gänzlich im Stiche gelassen. Die tägliche Erfahrung, dass man Meerschweinchen große Mengen älterer und deshalb unwirksamer Bouilloncultureu sammt zahllosen Bacillenleibern injicieren kann, ohne dass dieselben eine merklich gesteigerte Widerstandsfähigkeit gegen eine nachfolgende Infection aufweisen, spricht gleichfalls gegen diese Annahme.

Neben diesen specifisch wirkenden Producten der Bacterien findet sich noch eine dritte Gruppe von toxisch wirkenden Stoffen, die dieses

specifischen Charakters entbehrt und ebenso wie gewisse Eigenthümlichkeiten der Erscheinungsweise, der Färbbarkeit, des Stoffwechsels allen Bacterien als solchen gemeinsam sind. Es sind dies die von Buchner zuerst genauer studierten **Bacterienproteine**. Schon früher war es bekannt (Pasteur, Grawitz, Charrin, R. Koch), dass sich durch getödtete Bacillenculturen ebenso gut wie durch lebende Eiterung hervorrufen lässt. Buchner [126–128] hat, von dieser Beobachtung ausgehend, in einer Reihe interessanter Arbeiten gezeigt, dass der wirksame Stoff im Bacterienleib enthaltene Eiweißkörper sind und dass auch andere Eiweißstoffe, die den Bacterienproteinen nahestehenden Pflanzencaseine (Glutencasein) sowie gewisse Umwandlungs- und Zerfallsproducte thierischer Gewebe die gleiche Eigenschaft haben. 0·5 Cubikcentimeter einer stark verdünnten sterilen Emulsion von Kapselbacillen, unter die Haut des Menschen injiciert, riefen nach $1^1/_2$ Stunden Schmerzhaftigkeit längs der Lymphbahnen und in der betreffenden Achselhöhle, $^1/_2$ Stunde darauf entschiedenes Frostgefühl hervor, das unter stetigem Steigen der Körpertemperatur in Hitzegefühl mit eingenommenem Kopf übergeht. Das Maximum der Wärmesteigerung mit 38·6° trat 5 Stunden nach der Injection ein. Nachts unruhiger Schlaf und Schweiß. Am folgenden Tage vollkommen erysipelartige Schwellung und Röthung der Haut an der Injectionsstelle in mehr als Handtellergröße deutliche Röthung entlang der Lymphbahnen des Armes. Am dritten Tage waren die Symptome, sowie die Localaffection vollkommen zurückgegangen. Im einzelnen angeführt, kommen den Bacterienproteinen folgende Wirkungen zu (Buchner [129]):

1. Chemotaktische Anlockung von Leukocyten bei localer Anwendung, allgemeine Leukocytose bei Blutinjection.

2. Formative Reizung, Zellproliferation, Theilungsvorgänge, wie namentlich von Römer bei Injection von Proteinen ins Blut an den Leukocyten, von Prudden an den Capillarendothelien beobachtet wurden.

3. Steigerung der Lymphabsonderung, lymphagoge Wirkung (Heidenhain).

4. Entzündungserregende Wirkung, Temperatursteigerung.

5. Elective Reizwirkung auf tuberkulös erkranktes Gewebe.

Buchner hat auch versucht diese wirksamen Stoffe aus der Bacterienzelle zu extrahieren und bediente sich dazu anfangs der von Nencki für die Darstellung des Mykoprotein angegebenen Extraction der von Kartoffelculturen abgekratzten Bakterienleiber mit 0·5% Kalilauge im kochenden Wasserbad. Hierauf Filtration, Ausfällung der Eiweißkörper durch vorsichtiges Ansäuern mit verdünnter Säure und Lösung derselben in schwacher Sodalösung. Buchner möchte die so gewonnenen Proteine

als Alkaliproteine bezeichnen. Später gelang es auch ohne Kalilauge bloss durch Wasser und hohe Temperatur über 50% der trockenen Bacterienmasse im Extract zu erhalten, wobei sich 80% der in Lösung befindlichen Substanz als durch Alkohol füllbare Proteine erwiesen. Im Allgemeinen zeigte sich, dass die Extracte umso giftiger wirkten, je schonender sich die Darstellung gestaltete. Das bekannteste Prototyp von Bacterienproteinen ist das Tuberculinum Kochii, das vielleicht gerade der wenig schonenden Art der Darstellung, stundenlanges Erhitzen auf 100°, seine relativ geringe örtliche Reizwirkung verdankt. Die anfangs für charakteristisch gehaltene Localreaction auf tuberkulös erkranktes Gewebe hat es mit den anderen Bacterienproteinen gemein. Mit den aus Diphtherieculturen dargestellten Proteinen hat meines Wissens nur Schweighofer, Assistent an dem unter Leitung des Professor Eppinger stehenden pathologisch-anatomischen Institute der Grazer Universität, Untersuchungen angestellt, worüber derselbe in einem am 13. Juni 1892 im Verein der Aerzte in Steiermark gehaltenen Vortrage [87] berichtet hat. Der Autor hatte die Freundlichkeit mir das folgende etwas ausführlichere Referat zur Verfügung zu stellen.

Zu den Versuchen dienten in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmte und im Dampftopfe mehrmals sterilisierte Bacillenrasen junger Blutserumculturen oder nach Römer durch Abdampfen und Wiederaufschwemmen erhaltene Proteinlösungen.

Controlversuche zeigten, dass zwischen der Wirkung der Diphtheriebacillen-Proteine und derer des Bacillus capsulatus Friedländer kein wesentlicher Unterschied besteht.

Tuberkulöses thierisches Gewebe reagiert auf die Diphtheriebacillen-Proteine ähnlich wie auf Tuberkulin (Römer). Ebenso wurde in einem Falle von menschlicher Tuberkulose nach einer schwachen Proteininjection eine typische Reaction beobachtet. Die verwendete Dosis war so schwach, dass sie beim Gesunden vollständig wirkungslos war.

Der gesunde Mensch bot nach subcutaner Injection von Diphtheriebacillen-Protein locale 2—3 Tage dauernde Entzündung und leichtes Fieber am ersten Tage.

Hasen zeigten nach subcutaner Injection auf die Impfstelle beschränkte Entzündung, mikroskopisch: Ödem- und Leucocytenanhäufung um den Stichcanal. Im fixen Gewebe, z. B. den Muskelfasern der Umgebung wurde keine Veränderung bemerkt. Eine nekrotisierende Wirkung war nie zu beobachten. Die Entzündung gieng nach einigen Tagen zurück und es blieb nur ein auf die Impfstelle beschränkter Eiterpfropf bestehen, der sehr langsam resorbiert wurde. Mikroskopisch: je später, umso schöner, zahlreiche Mitosen und junges Bindegewebe um den Eiterpfropf.

Undeutliche Schwellung der regionären Lymphdrüsen.

Nach intravenöser Injection der Proteine des Friedländer'schen und und des Diphtheriebacillus trat immer eine 4—8 Stunden nach der Injection einsetzende und 1—1½ Tage dauernde Leucocytose auf, vorwiegend durch mononucleäre und polymorphkernige Elemente bewirkt.

Nach jeder Injection, besonders aber nach monatelang in Intervallen von circa 14 Tagen fortgesetzter Proteinbehandlung wurde eine Hyperplasie der Milzbläschen, der Follikel der Lymphdrüsen und der adenoiden Knötchen der Lungen beobachtet. Makroskopisch boten besonders die Milzbläschen ein ähnliches Bild wie die der Diphtherieleichen. Mikroskopisch wurden überraschend zahlreiche Mitosen gefunden.

Eine Hyperplasie der Darmfollikel wurde bemerkt, kann aber nicht mit Sicherheit als Proteinwirkung angenommen werden.

In der Niere wurde nach den Injectionen körnige Trübung der Epithelzellen, besonders der Tubuli contorti, beobachtet. Die körnigen Zerfallsproducte färbten sich ebenso wie die der Diphtherie des Menschen in charakteristischer Weise nach der Weigert'schen Fibrinmethode.

Körnige Trübung der Leberzellen und periphere Fettentartung derselben waren meist vorhanden, aber nicht sehr intensiv; ebenso körnige Trübung des Herzmuskels. Malacische Herde wurden im letzteren nicht bemerkt und waren jedenfalls nicht in größerem Umfange vorhanden: ebensowenig sklerotische Herde nach monatelang fortgesetzter Proteinbehandlung.

Bei einer Katze war im wesentlichen derselbe Befund zu beobachten, nur fiel hier ein stärkerer Uebergang der körnigen Trübung in Fettentartung auf.

Diese Veränderungen werden verglichen mit den Befunden an Diphtherieleichen und der Schluss gezogen, dass die an den letzteren constant zutreffende Follikel-Hyperplasie in der Milz, den Lymphdrüsen und den Darmfollikeln, ferner die körnige Trübung der Nieren- und Leberzellen, sowie des Herzmuskels durch die Aufnahme der Proteinsubstanzen der Diphtheriebacillen theilweise bewirkt sein können.

Eine „centrale Nekrose" der Follikel, wie sie Oertel für Milz- und Lymphdrüsen, Bizozzero für die Darmfollikel beschreibt, konnte durch Protein-Injectionen auch größerer Dosen und durch lange Behandlung nicht erzielt werden. Sie dürfte also anderen Ursprungs sein.

Die Proteinsubstanzen haben keine immunisierende Eigenschaft.

Lange und mehrmals mit Proteinen vorbehandelte Thiere crepierten, wenn auch ein scheinbarer Erfolg nach der ersten oder zweiten Impfung beobachtet wurde, doch noch nach der zweiten oder dritten Impfung Eine Immunität ist also durch Proteine nicht zu erzielen.

Mit Bacillen geimpfte Thiere, welche zugleich oder nachträglich mit Proteinsubstanzen geimpft wurden, crepierten wie die Controlthiere. Nur wenn die Impfstelle durch ringsherum gemachte Protein-Injectionen und so erzeugte demarkierende Entzündungsherde möglichst schnell nach der Bacillenimpfung abgegrenzt wurde, konnte mehrmals eine Verlängerung der Krankheitsdauer beobachtet, aber keine sichere Heilung erzielt werden.

Die interessanten Resultate dieser Untersuchungen lassen erwarten, dass die Bacterienproteine an den pathologisch-anatomischen Veränderungen, welche bei Diphtherie der Thiere und Menschen gefunden werden, nicht unwesentlich betheiligt sind und vielleicht lassen sich daraus manche der mit anderen acuten Infectionskrankheiten gemeinsamen Befunde und Symptome erklären.

Bezüglich der Abstammung der Proteine sind fast alle Autoren einig, dass sie aus dem Zelleibe stammen und erst nach einer Art von Aufschließung (durch Alkali oder Hitze) aus demselben extrahiert werden können. Sie ertragen eine Erhitzung bis 120° ohne Veränderung und können so leicht von den specifischen Toxinen getrennt werden, die sich bei 70° zersetzen. Schwerer ist die Grenze gegenüber den sogenannten immunisierenden Substanzen zu ziehen. Brieger schreibt darüber: „Die Buchner'schen Proteine, die ebenfalls an Bacterienleiber gebunden sind und die Siedehitze aushalten, sind zunächst von anderen Bacterien gewonnen und demzufolge nicht direct mit den unserigen Substanzen vergleichbar. Indessen müssen wir hervorheben, dass unsere immunisierenden Substanzen keine Entzündung und Eiterung anregen und auch der Siedehitze nicht widerstehen." Gleichwohl scheint es nicht ausgeschlossen, dass es sich bei den diesbezüglichen Versuchen von Brieger, Kitasato und Wassermann wesentlich um eine Combination von Toxin und Protein gehandelt hat. Einen abweichenden Standpunkt nimmt in dieser Frage nur Gamaleia ein. Auch er nimmt ihre Entstehung aus dem Bacterienleib an, aber indirect, indem nach seiner Auffassung auch die Toxine einen Bestandtheil desselben bilden. Durch Erhitzung, durch Säurewirkung, durch die Einwirkung löslicher Fermente entsteht aus diesem poison primitif ou naturel das poison modifié ou secondaire, das in seinen Eigenschaften durchaus mit den Proteinsubstanzen Buchners übereinstimmt. Betrachtet er die Toxine als Nucleoalbumine, so sieht er in dem poison modifié Nucleine oder Nucleinsäuren, die bei weiterer Zersetzung in Ptomaine zerfallen können.

IV. Virulenzschwankungen der Diphtheriebacillen.

Es wurde früher schon hervorgehoben, dass die Virulenz der natürlich vorkommenden Diphtherie-Bacillen eine wechselnde sein kann und es war dies nach den Erfahrungen, die an anderen pathogenen Bacterien gewonnen waren, wohl zu erwarten.

Die erste Arbeit, welche dies mit voller Bestimmtheit aussprach, ist die von v. Hofmann[52]: „*Von den Culturen der 8 Diphtheriefälle konnte ich 7 auf ihre Virulenz Meerschweinchen gegenüber prüfen und da ergaben sich denn wieder ganz unerwartete Verschiedenheiten, die wiederholt nachgeprüft, unmöglich durch zufällige Umstände bedingt sein konnten:*

a) die Culturen eines Falles erwiesen sich als durchaus unschädlich

b) die Culturen der 6 übrigen Fälle waren zwar sämmtlich virulent, aber in constant verschiedenem Grade. Während in mehreren Fällen auch bei Anwendung kleiner Dosen nach 1—3 Tagen der Tod des Versuchsthieres unter den von Löffler als charakteristisch angeführten Symptomen erfolgte, wurden bei anderen Fällen junge Thiere zwar rasch getödtet, ältere Thiere jedoch erst bei Anwendung sehr großer Dosen und erst nach längerer Zeit (5 und mehr Tagen); zugleich hatten sich an der Impfstelle sehr charakteristische locale Veränderungen gebildet, in Form von brettharter Infiltration, Nekrose des infiltrierten Gewebes, Abstoßung des Schorfes und hierauf oft Heilung durch Granulation und Narbenbildung.“

Diese Angabe stieß damals auf allgemeinen Widerspruch. Löffler selbst, Zarniko, Roux und Yersin, D'Espine u. a. heben ausdrücklich die gerade überraschende Constanz und Gleichmäßigkeit in der pathogenen Wirkung der Diphtherie-Bacillen hervor und betrachten dieselbe als das wichtigste und am meisten charakteristische Merkmal. Löffler[51] schreibt: „*Meerschweinchen, welchen eine geringe Menge einer solchen Cultur subcutan beigebracht ist, sterben ausnahmslos nach 2—3 Tagen.*“ Zarniko[57], der 0·5—1 cm^3 18—28stündiger Bouilloncultur unter die Bauchhaut injicierte, bestätigte diese Beobachtung. Roux und Yersin[53] sagen in ihrem ersten Mémoire: „*Niemals sahen wir bei unseren Versuchen an Meerschweinchen solche Verschiedenheiten, wie sie Hofmann beschreibt . . . . Es scheint also die Virulenz des Löffler'schen Bacillus keineswegs so wechselnd zu sein, wie manche Autoren angeben.*“

D'Espine und Marignac [55] heben mit gesperrter Schrift hervor: „*Die Virulenz unserer Culturen zeigte niemals Schwankungen und wir protestieren gegen die diesbezüglichen Angaben Hofmanns.*“ Ich selbst fand in meiner ersten Mittheilung nur eine einzige Cultur (Anmerkung S. 6), welche, obgleich in ihrem Wachsthum den Löffler'schen Bacillen entsprechend, im Thierversuch der pathogenen Eigenschaften entbehrte. Nach diesem allgemeinen Verdammungsurtheile waren Brieger und Fränkel [71] die ersten, welche wiederum auf qualitative und quantitative Verschiedenheiten in der pathogenen Wirkung der Culturen je nach ihrer Herkunft aufmerksam machten. „*Endlich ist auch die Virulenz der Diphtherie-Bacillen von Hause aus keine feststehende Größe. Nimmt man eine Anzahl von frisch gewonnenen, verschiedenen Fällen entstammenden Culturen und überträgt möglichst gleiche Mengen derselben in das Unterhautzellgewebe von Meerschweinchen, so stirbt das eine Thier nach 24, das andere nach 36, die Mehrzahl nach 48 Stunden, einige erst nach 5, 6 und mehr Tagen .... Jene Cultur veranlasst mit Vorliebe Lähmungen, bei dieser traten derartige Folgeerscheinungen niemals ein .... Auf das „von Hause aus“ legen wir besonderen Nachdruck. Denn dieser Art von geringerer Virulenz steht gegenüber eine wesentlich andere, bei welcher es sich um einen Verlust der infectiösen Eigenschaften im Verlauf der Cultur auf unseren künstlichen Nährböden handelt.*“ Eine eingehende Würdigung und eine Beziehung zu den praktisch wichtigen Fragen fanden jedoch diese Erscheinungen erst in dem dritten Mémoire von Roux und Yersin. Im Gegensatz zu ihren früheren Erfahrungen haben sie jetzt erhebliche Verschiedenheiten in der Virulenz der aus den einzelnen Fällen gewonnenen Diphtherie-Culturen constatiert.

Unter 100 bacteriologisch untersuchten Fällen von Diphtherie waren 59 tödtlich verlaufen. Sämmtliche Thiere, die mit den daraus erhaltenen Culturen geimpft worden, erlagen in der Zeit von 24 Stunden bis 4 Tage nach der Infection. Im Vergleiche damit wurden 39 Culturen aus geheilten, zum Theil sehr leicht verlaufenen Fällen auf ihre Virulenz geprüft. Nur 17 waren imstande, die geimpften Meerschweinchen in Zeit von weniger als drei Tagen zu tödten; bei 7 Culturen trat der Tod der Thiere zwischen dem 4. bis 9. Tage ein, bei 5 gieng nur ein Theil der Thiere zu Grunde, 10 liessen die Thiere am Leben und riefen nur leichte, vorübergehende Ödeme oder Hautnekrose hervor. Man trifft sonach bei den in Heilung ausgehenden Diphtherien neben sehr virulenten Bacillen solche von geringer Virulenz und solche, die gar keine pathogene Wirkung auf das Meerschweinchen haben.

Im allgemeinen kann man sagen: Bei schwer verlaufenden Diphtherien werden die hochvirulenten, bei den leicht verlaufenden die schwachvirulenten

Formen der Diphtherie-Bacillen getroffen. Das Gleiche gilt für gewisse abortiv verlaufende Croupfälle, bei denen in dem Schleime des Rachens Löffler'sche Bacillen gefunden wurden. Bei Verimpfung derselben auf Thiere werden nur örtliche Veränderungen an der Impfstelle beobachtet.

Weiterhin sind Roux und Yersin diesen abgeschwächten Diphtherie-Bacillen auch in schweren Diphtheriefällen in dem Zeitpunkte begegnet, in welchem sie der Heilung entgegengehen. Im Beginn, solange die Membranen bestehen und auch nach Schwund derselben ergibt die Aussaat zahlreiche Colonien, die um so spärlicher werden, je weiter man sich von dem Beginn der Erkrankungen entfernt. Isoliert man mehrere der bei diesen aufeinanderfolgenden Impfungen erhaltenen Colonien und prüft die Virulenz jeder einzelnen im Thierversuch, so ergibt sich, dass diejenigen, welche in den ersten Krankheitstagen erhalten wurden, sich sämmtlich als hochvirulent erwiesen, während mit der Dauer der Erkrankung immer häufiger solche gefunden werden, welche die Meerschweinchen erst nach längerer Frist, schließlich gar nicht mehr tödten. Die Zahl dieser abgeschwächten Bacillen wächst fortwährend auf Kosten der virulenten, so dass schließlich die letzteren völlig verschwunden und nur mehr abgeschwächte oder gänzlich der Virulenz beraubte Bacillen vorhanden sind. 4 im Detail angeführte Untersuchungen illustrieren das Gesagte und ich füge angesichts der Wichtigkeit dieser Frage eine derselben wortgetreu an:

R. P, 6 Jahre alt, erkrankt am 31. Mai 1889 an schwerer Diphtherie. Erst am 18. Juni kann er geheilt das Spital verlassen. Die letzten Membranen waren am 14. Juni geschwunden. Die Untersuchungen wurden in der Art angestellt, dass von Zeit zu Zeit etwas von dem den Tonsillen aufgelagerten Schleime abgekratzt und auf Blutserum verimpft wurde.

Entnahme am 22. Juni. — Zahlreiche Colonien; drei derselben werden verimpft und virulent erfunden.

Entnahme am 25. Juni. — Etwa 10 Colonien in dem Röhrchen; zwei derselben wurden ohne Schaden für das Thier verimpft.

Entnahme am 26. Juni. — Einige wenige Colonien, fünf derselben wurden verimpft, auf je ein Meerschweinchen. Drei Thiere zeigen Ödem der Impfstelle, zwei nur einen kleinen verdichteten Knoten.

Entnahme am 27. Juni. — Spärliche Colonien, zwei derselben erweisen sich als virulent.

Entnahme am 28. Juni. — Zwei Colonien werden verimpft; von denen sich die eine als virulent, die andere als wirkungslos erweist.

Entnahme am 29. Juni. — Nur mehr sehr wenige Colonien; drei derselben haben keine Wirkung auf Thiere.

Entnahme am 1. Juli. — Keine specifische Colonie.

Entnahme am 3. Juli. — Einige wenige specifische Colonien; drei derselben verimpft erweisen sich als nicht virulent.

Entnahme am 5. und 8. Juli. — Keine specifische Colonie.

Diese nicht virulenten Diphtherie-Bacillen werden auch bei tödtlich verlaufenden Anginen angetroffen. Jedoch ist in diesen Fällen die Zahl der nicht virulenten Colonien eine verschwindende gegenüber den virulenten. So wurden aus einer unter toxischen Symptomen tödtlich verlaufenden Angina am 18. September 1889 eine große Zahl von specifischen Colonien isoliert. 9 derselben werden auf Meerschweinchen verimpft. Von diesen 9 Thieren erliegt eines in weniger als 24 Stunden, 6 in 24—26 Stunden, 1 in 40 Stunden. Nur eines bleibt am Leben und zeigt nur ein leichtes Ödem an der Infectionsstelle.

Bezüglich der morphologischen Unterschiede in dem Verhalten der virulenten und nicht virulenten Bacillen äußert sich Roux noch sehr unbestimmt. Bisweilen erschienen die nicht virulenten Bacillen etwas kürzer oder nicht so gut färbbar; allein die Unterschiede sind zu gering, als dass eine Unterscheidung aufgrund morphologischer Kennzeichen möglich wäre.

In den aus dem Roux'schen Laboratorium hervorgegangenen Arbeiten von Morel[74] und Martin[75] finden sich dann weitere diesbezügliche Angaben. Morel beschränkt sich auf die Wiedergabe der Ansichten von Roux. Bei Martin finden wir dagegen die Unterscheidung der Bacillen nach ihrem Virulenzgrade aufgrund ihrer morphologischen Merkmale als eine feststehende Thatsache angeführt, so dass er die Ausführung der Thierversuche gänzlich unterlässt. Er unterscheidet 3 Varietäten des Diphtherie-Bacillus:

Die langen, gekörnten, in wirren Haufen gelagerten Bacillen: der typische, von allen Autoren übereinstimmend beschriebene Löffler'sche Bacillus. Daneben gibt es kleine kurze Bacillen (bacille court), die infolge der geringeren Länge dicker als die anderen erscheinen und meist parallel nebeneinander liegend gefunden werden. Zwischen diesen Extremen steht der bacille moyen, der etwas länger als der vorige, mit diesem die Parallelstellung gemein hat.

Die Colonien dieser drei Varietäten unterscheiden sich nicht in ihrem Aussehen auf Blutserum; indes zeigt der Bacille court häufiger mehr weiße, feucht glänzende Colonien, die auch, wenn sie aus dem Brutschrank herausgenommen und im Zimmer gehalten werden, noch weiter wachsen. Bezüglich der Virulenz findet er die kurzen, parallel gestellten Bacillen sehr gutartig, die mittleren nur in geringem Grade, die langen in hohem Grade toxisch. Dementsprechend werden die letzteren ausnahmslos bei den schweren, tödtlich verlaufenden Erkrankungen, die kurzen oder mittleren Bacillen häufiger bei den in Heilung ausgehenden gefunden.

Unter 52 Fällen uncomplicierter, auf den Rachen beschränkter diphtherischer Angina erlagen 28 der Erkrankung. Sämmtliche Fälle bis auf einen, der mit Tuberculose compliciert war, zeigten zahlreiche Colonien des langen typischen Diphtherie-Bacillus. 24 giengen in Heilung aus, darunter fand sich 17mal der lange, 4mal der mittlere und 3mal der kurze Bacillus. Die Unterscheidung geschah lediglich aufgrund der obenerwähnten mikroskopischen Merkmale.

Der Bacille court Martin's soll mit dem Hofmann-Löffler'schen Pseudodiphtheriebacillus, sowie mit dem Pseudodiphtheriebacillus von Roux und Yersin identisch sein, welch' letzteren diese Autoren in dem Munde zahlreicher gesunder Personen gefunden haben. Das Nähere über diese nicht pathogenen Bacillenarten und deren Verhältnisse zum Diphtheriebacillus soll in dem folgenden Capitel besprochen werden. An dieser Stelle handelt es sich nur um solche Culturen, welche mit den Löffler'schen Bacillen morphologisch und culturell übereinstimmend sich nur durch einen geringeren Grad der Virulenz von denselben unterscheiden. Von Löffler und den im Eingang dieses Capitels angeführten Autoren war die bekannte, in wenigen Stunden oder Tagen tödtende Wirkung der Culturen und Meerschweinchen als ein wesentliches und unerlässliches Merkmal des Diphtheriebacillus aufgestellt worden. Roux und Yersin mussten sich daher, ehe sie an die weitere Deutung ihrer Befunde giengen, die Frage vorlegen, ob auch solche Culturen bei welchen die Thiere erst nach ebensovielen Wochen und Monaten erlagen oder nach vorübergehender Erkrankung und Ödem der Impfstelle wieder genesen, auch wirklich als unzweifelhafte Diphtheriebacillen zu betrachten sind. Zwar sprachen viele Wahrscheinlichkeitsgründe zu Gunsten einer solchen Annahme: das analoge Verhalten anderer Bacterienarten, das gleichzeitige oder successive Vorkommen der schwächer und der normal virulenten Bacterien bei einem und demselben Krankheitsprocesse, ja bei einem und demselben Individuum, die continuierliche Reihe der Übergangsformen etc. Der directe Beweis, dass eine hochvirulente Cultur in eine schwachvirulente übergehen kann und umgekehrt, ist jedoch nur dann als erbracht anzusehen, wenn es gelungen ist, die Virulenz einer genau bekannten Cultur willkürlich herabzusetzen und wieder auf den früheren Grad zurückzuführen. Roux und Yersin haben in dieser Absicht eine Reihe mühsamer und scharfsinniger Experimente angestellt, welche für die Frage der Virulenzschwankungen überhaupt von grundlegender Bedeutung, und speciell für die Diphtherie der Ausgangspunct ganz neuer Vorstellungen über die Entstehung, den Ablauf und die Vorhersage dieser Erkrankung geworden sind. Wir werden über dieselben im Nachfolgenden ausführlich berichten.

Abschwächung virulenter Diphtheriecultureu.

Es ist eine, zuerst von Flügge [140] gewürdigte Erscheinung, dass pathogene Bacterien bei lange fortgesetzter Züchtung auf künstlichen Nährböden ihre Virulenz ganz oder zum Theil einbüßen können. Diese „natürliche Abschwächung" kommt nach Flügge einmal dadurch zustande, dass es bei der Neigung mancher Bacterienarten zum Variieren zu einer natürlichen Auslese jener Individuen kommt, welche den saprophytischen Bedingungen besser angepasst sind. Verschieden davon ist jene Abschwächung, welche durch Einwirkung schädigender Mittel auf die Culturen hervorgerufen wird. Hier handelt es sich offenbar um eine mehr allgemeine Degeneration des Protoplasma, die sich durch zahlreiche Nachkommen hindurch erhalten kann. Diese abgeschwächten Bakterien zeigen eine Verminderung der Wachsthumsgeschwindigkeit und der Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einwirkungen. Beim Diphtheriebacillus ist die letztere Art der Abschwächung zuerst von Flügge [132] beobachtet worden, der die Virulenz der Culturen schon nach wenigen Generationen auf Glycerinagar sich vermindern sah. Brieger und Fränkel [71] fanden, dass nach 3—4wöchentlicher Fortzüchtung auf Agar oder Gelatine die Virulenz merklich abgenommen habe, während sie auf Blutserum etwas länger erhalten bleibe. Daneben freilich fanden sich solche, die trotz fortgesetzter Züchtung auf Gelatine und Agar Monate hindurch ihre ursprüngliche Virulenz bewahrt hatten. Dieses verschiedene Verhalten der einzelnen Culturen mag wohl die Widersprüche erklären, die in dieser Hinsicht zwischen den Autoren bestehen. So erwähnen D'Espine und Marignac, dass sie bei einer durch 15 Monate fortgezüchteten Cultur keine Abnahme der Virulenz constatieren konnten.

Auch Roux und Yersin [53] scheinen dieselbe nicht beobachtet zu haben; wenigstens fügen sie dem Citate der Flügge'schen Beobachtungen den Satz bei: „Quant à nous, nous pensons que cette attenuation du bacille de la diphtherie n'est pas si facile à obtenir."

Diese natürliche Abschwächung der Culturen ist selbstverständlich nicht zu verwechseln mit der Abnahme der Virulenz, welche bei älteren, lange nicht übertragenen Culturen beobachtet wird. Hofmann [52] hat zuerst die Beobachtung gemacht, dass virulente Culturen nach vier Wochen die Virulenz größtentheils eingebüßt hatten, während die von den alten Culturen abgenommenen Tochtercultureu wieder den früheren hohen Virulenzgrad zeigten. Hier handelt es sich nicht um eine wirkliche Abschwächung der Cultur, denn eine solche müsste sich auch bei den folgenden Generationen erhalten, sondern vielmehr um eine Verminderung der Zahl der lebensfähigen Bacillen die in solchen Culturen unter den durch den festen Nährboden gesetzten ungünstigen Ernährungsverhältnissen eintritt. Le caractère de l'attenuation véritable c'est d'être héréditaire (Roux et Yersin). Um das Vorhandensein einer thatsächlichen Verminderung der Virulenz festzustellen, muss von der Cultur auf Bouillon überimpft und die 24—30stündige Bouilloncultur injiciert werden.

Meine eigenen Erfahrungen in dieser Richtung stimmen mit den Angaben von Fränkel und Brieger insoweit überein, als mir thatsächlich mehrfach Culturen vorkamen, welche bei längerer Züchtung auf künstlichem Nährboden, insbesondere auf Agar, und bei seltener Uebertragung die Fähigkeit, Meerschweinchen zu tödten, einbüßten. Leider handelte es sich dabei meist um zufällige, nicht systematisch verfolgte Beobachtungen. Jedoch habe ich in all diesen Fällen gleichzeitig eine Abnahme, ja ein völliges Erlöschen der Vegetationsfähigkeit der Bacillen constatiert, während Brieger und Fränkel gleichzeitig mit der Abnahme der Virulenz eine üppige Entwicklung auf Agar fanden, auf dem sie vorher nur kümmerlich gewachsen waren.

In diesen letzteren Fällen würde es sich, wenn wir der Anschauung Flügge's folgen, um eine Anpassung an den neuen Nährboden auf dem Wege der natürlichen Auslese, um die Entstehung einer echten, unvirulenten Varietät des Löffler'schen Bacillus handeln. Ich habe bei meinen Culturen zwar von Hause aus nicht unbeträchtliche Schwankungen in der Intensität der Entwicklung, niemals aber, trotz lange fortgesetzter Züchtung auf Agar eine üppige Entwicklung der späteren Generationen, eine Anpassung an den neuen Nährboden entdecken können. Im Gegentheil, der den Bacillen wenig zusagende Nährboden wirkte als schädigendes Moment, so dass es zu degenerativen Erscheinungen, zu einer Verlangsamung des Wachsthums, Abnahme der Virulenz und schließlich völligem Eingehen der Culturen kam, während dieselbe Cultur auf Blutserum weiter gezüchtet, sich Wachsthumsfähigkeit und Virulenz weiter bewahrt hat. Ich führe folgendes Beispiel an:

Eine Diphtheriecultur, deren Virulenz durch zahlreiche Versuche dahin bestimmt war, dass Meerschweinchen zu 0,05 Proc. des Körpergewichtes injiciert innerhalb 2—3 Tagen mit Sicherheit zugrunde gehen, wurde auf schräg erstarrtes Glycerinagar übertragen und fortan ausschließlich auf denselben fortgezüchtet. Die Uebertragung wurde jeden 4.—5. Tag vorgenommen. Das Wachsthum blieb innerhalb der ersten drei Monate nahezu vermindert entsprechend der S. 96 gegebenen Schilderung. Von da an nahm die Wachsthumsenergie entschieden ab, so dass schließlich in fünf Monaten die Cultur gänzlich eingieng. Die Virulenz war anfangs (nach 18 Tagen) noch nicht merkbar verändert, in der fünften Woche bedurfte es schon der doppelten Dose um das Thier zu tödten und der Tod trat vier Wochen nach der Impfung an Marasmus ohne die charakteristischen Veränderungen der Diphtherie ein. Nach $2^1/_2$ Monaten bedurfte es dazu 0,5 Proc. des Körpergewichtes und die späteren Übertragungen ergaben auf Bouillon nur eine so geringe oder gar keine Entwicklung, so dass eine weitere Fortführung der Virulenzbestimmung unmöglich war. Ich bemerke noch, dass dieselbe Cultur auf Blutserum fortgezüchtet keinen wesentlichen Unterschied in Bezug auf Virulenz und Wachsthumsenergie aufwies.

Von größerem Interesse als diese sehr langsam und unsicher eintretende natürliche Abschwächung sind die Versuche, welche darauf ab-

zielten, durch Einwirkung bestimmter, die Vitalität der Bacillen schädigender Momente die Verminderung der Virulenz willkürlich herbeizuführen. In dieser Hinsicht verdanken wir den französischen Autoren Roux und Yersin die eingehendsten Untersuchungen.

Nach dem Beispiele der zur Abschwächung des Milzbrandes benützten Methode versuchten sie zunächst durch Züchtung der Bacillen bei 39·5° die Virulenz zu vermindern. Die Cultur selbst erwies sich nach 25 Tagen als nicht virulent, dagegen tödteten die daraus angelegten Tochtercultureu die Thiere ebenso wie früher. Leitet man atmosphärische Luft durch die Bouilloncultur, so tritt eine üppigere Entwicklung und ein rascherer Umschlag in die sauere und alkalische Reaction, jedoch keine Abschwächung ein. Combiniert man erhöhte Temperatur und Durchlüftung, so gehen die Bacillen in Zeit von circa 14 Tagen zugrunde. Legt man von dieser Cultur täglich frische Bouillonculturen an, so erweisen sich diese anfangs virulent, später jedoch, wenige Tage vor dem Eingehen der Stammcultur, verlieren sie ihre Virulenz bald plötzlich, bald allmählich. indem anfangs neben den virulenten erst einige, dann immer mehr nicht virulente Bacillen gefunden werden und schließlich nur mehr nicht virulente vorhanden sind.

Noch sicherer gelingt diese Abschwächung, wenn man die Bacillen der combinierten Einwirkung der Austrocknung und der atmosphärischen Luft aussetzt. Eine diphtherische Membran, in der zahlreiche virulente Bacillen enthalten sind. wird in getrocknetem Zustande aufbewahrt und davon von Zeit zu Zeit Culturen angelegt. Die nach 3 Monaten erhaltenen Culturen erwiesen sich als virulent, zwei Monate später ergab die Aussaat von der Membran noch zahlreiche Colonien, jedoch von 10 damit geimpften Meerschweinchen erlag keines und nur ein einziges zeigte ein stärkeres Ödem an der Impfstelle. Diese Abnahme der Virulenz tritt sehr viel rascher ein, wenn die Austrocknung bei 45° erfolgt. Am dritten Tage wurde eine abgeschwächte Cultur, am vierten Tage überhaupt gar keine Cultur mehr erhalten.

Die so erhaltenen, künstlich abgeschwächten Bacillen zeigen dieselben kleinen Abweichungen im Wachsthum wie der sogenannte Pseudo-Diphtheriebacillus. Beide erzeugen ferner auf Bouillonculturen entsprechend ihrer geringen Virulenz nur eine geringe Menge Toxin, so dass das von solchen Culturen erhaltene Filtrat nur eine schwache pathogene Wirkung zeigt, ähnlich derjenigen der auf 70—100° erhitzten Filtrate von virulenten Culturen. Es gelingt nicht bei Anwendung der gewöhnlichen Dosen die Thiere zu tödten. Dieselben zeigen höchstens ein vorübergehendes Ödem an der Impfstelle. Werden jedoch große Dosen des Filtrates injiciert. so magern die Thiere ab und einzelne derselben gehen

nach Wochen oder Monaten im Zustande hochgradiger Abmagerung zugrunde. Auch die Durchlüftung der Culturen, welche sonst die Toxicität des Filtrates steigert (vgl. S. 116), ändert nichts an diesem Verhalten. Ich lasse den diesbezüglichen Versuch von Roux und Yersin (3. Mémoire) folgen.

Drei Fernbach'sche Kolben werden an demselben Tage geimpft, der erste *A* mit einem früher virulenten, künstlich durch Wachsthum bei 40° abgeschwächten Diphtheriebacillus, der zweite *B* mit einem nicht virulenten Bacillus, aus der Mundhöhle eines gesunden Kindes stammend. Der dritte *C* mit virulenten Diphtheriebacillen geimpft, dient zur Controle. Nach 15 Tagen ist in allen Kolben üppige Entwicklung und alkalische Reaction vorhanden. Die letztere am stärksten in dem mit dem nicht virulenten Bacillus geimften Kolben *B*. Die Culturen werden filtriert, die Filtrate jedes Kolbens je zwei Kaninchen injiciert. Aus dem Kolben *A* erhalten die Hasen *a* und *a'*, ebenso aus *B*, die Hasen *b* und *b'* je 20, aus Kolben *C'* die Thiere *c* und *c'* je 10 cm^3. Die letzteren sind nach 24 Stunden crepiert; die anderen sind kaum merkbar erkrankt. 2 Monate später gehen die Thiere *a* und *a'* unter Lähmungserscheinungen zugrunde. Die Hasen *b* und *b'* magern durch mehrere Monate hindurch ab, der eine geht alsdann ein, der andere bleibt am Leben.

Andere Abschwächungsmethoden sind in neuerer Zeit von Behring, Brieger, Aronson geübt worden, indem sie den virulenten Culturen gewisse chemische Stoffe zusetzten oder die Bacillen von vorneherein auf Nährböden züchteten, welche das von den Bacillen producierte Gift ganz oder zum Theil in einen unwirksamen Zustand überführen. Behring[211] benützte als erster das Jodtrichlorid zu diesem Zwecke. Es wird dadurch die Toxicität und damit die Virulenz der Culturen erheblich herabgesetzt, so dass von den Thieren viel größere Mengen ertragen werden können. Indes behalten nach Behring die aus diesen gezüchteten Bacillen ihre volle Virulenz bei, es handelt sich also nicht um eine wirkliche Abschwächung der Bacillen. Dagegen gibt dies Aronson[107] für das von ihm verwendete Formaldehyd an. „In dem oberen Theile eines Serumröhrchens, an dessen Boden sich $^1/_2$ cm^3 einer Formaldehydlösung 1 : 200 befand, hatten sich nach viertägigem Aufenthalt im Brutschrank schöne Culturen entwickelt. Dieselben wurden auf Bouillon überimpft; von dieser war nach zweitägigem Wachsthum 0·1 cm^3 nöthig, um ein Meerschweinchen von 250 *gr* in 4 Tagen zu tödten, während von der Ausgangscultur dazu 0·01 genügte." Ferré[133] beobachtete eine Abnahme der Virulenz bei Züchtung der Bacillen auf Zuckerlösung und schreibt diesem Umstand den günstigen Verlauf der Diphtherie bei einem an Diabetes leidenden Kinde zu. Auch ich hatte Gelegenheit mich durch vergleichende Versuche zu überzeugen, dass durch Zusatz von 5% Traubenzucker zur Bouillon die Virulenz der 24—48stündigen Diphtheriecultur merklich verringert wird.

Es wäre endlich noch der Virulenzverminderung zu erwähnen, welche Behring [134] bei den durch längere Zeit in der Kälte aufbewahrten Bouilloncultureu beobachtet hat. „*Wir fanden, dass schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit eine Temperatur, wie sie in unserem Eisschranke herrscht (+ 2°), eine beträchtliche Abschwächung virulenter Diphtherie-Culturen zur Folge hat: nach 14 Tagen kann man schon das 100fache der ursprünglich tödtlichen Minimaldosis den Thieren beibringen, ohne auch nur eine Spur von Reaction zu erzeugen. Dabei beweist die Überimpfung auf einen frischen Nährboden die Lebensfähigkeit der Cultur.*

Doch handelt es sich hier nicht um eine dauernde, auf die Nachkommen übertragbare Abschwächung, sondern um eine Verminderung der Zahl der lebensfähigen Individuen in den Culturen unter dem Einflusse der Kälte. Behring und Frank haben sich durch Zählung der ursprünglich in der Cultur vorhandenen und der zur Zeit der Virulenzabnahme zu findenden lebenden Keime davon überzeugt, dass ziemlich genau den letzteren entsprechend, die Zahl der lebensfähigen Keime abgenommen hat.

Steigerung der Virulenz der abgeschwächten Diphtheriebacillen. Die Aufgabe erwies sich als ungleich schwieriger als diejenige, eine Abschwächung der Culturen herbeizuführen. Das gewöhnlich angewandte und vielfach erprobte Verfahren besteht darin, zuerst hochgradig empfängliche Thiere mit dem abgeschwächten Virus zu impfen und zu tödten und dann successive zu immer widerstandsfähigeren Thieren fortzuschreiten, wobei erfahrungsgemäß die Virulenz der Bacillen mit jeder Passage durch den Thierkörper zunimmt. Die Erklärung für dieses bei fast allen pathogonen Bacterien constatierte Verhalten steht noch aus und soll uns hier nicht weiter beschäftigen. Die Anwendung dieser Methode auf den vorliegenden Fall scheiterte aber daran, dass der hochgradig abgeschwächte Diphtheriebacillus junge Hasen und Meerschweinchen nicht zu tödten vermag und so das erste Glied dieser Reihe fehlt. Nach zahlreichen vergeblichen Versuchen fanden Roux und Yersin in der gleichzeitigen Verimpfung des Diphtheriebacillus mit einem hoch virulenten Streptococcus den Weg, um dieses Hindernis zu umgehen. Ich lasse das Versuchsprotokoll folgen.

Aus einer gutartigen Diphtherie waren Colonien isoliert worden, welche bei Meerschweinchen nur ein leichtes, rasch vorübergehendes Ödem veranlasst hatten. Gleichzeitig war eine Cultur von Streptococcen im Laboratorium zur Verfügung, welche in der Menge von 1 cm^3 Bouilloncultur intravenös eingespritzt die Thiere in 12—15 Stunden tödtet. Es werden nun 2 Meerschweinchen mit je $^1/_2$ cm^3 Bouilloncultur des abgeschwächten Diphtheriebacillus, zwei andere mit je $^1/_2$ cm^3 Bouilloncultur des Streptococcus, endlich 2 Thiere mit einer Mischung von $^1/_2$ cm^3 Streptococcen + $^1/_2$ cm^3 Diphtheriebouilloncultur injiciert. In den folgenden Tagen zeigen

die mit Streptococcen allein geimpften Thiere eine Infiltration, dann einen kleinen Abscess: die mit den abgeschwächten Diphtheriebacillen injicierten ein Ödem und nachfolgende Hautnekrose. Von den mit der Mischung von Streptococcen + Diphtheriebacillen behandelten Thieren erlag eines 2, das andere $2^1/_2$ Tage nach der Injection. An der Impfstelle befindet sich eine kleine fibrinöse Membran und Oedem, darin Streptococcen und Diphtheriebacillen, Pleuraerguss, Nebennierenhyperämie ganz wie bei den an virulenter Diphtherie eingegangenen Thieren. Die aus dem Ödem herausgezüchteten Bacillen erwiesen sich nunmehr auf Meerschweinchen verimpft als normal virulent und erzeugten in durchlüfteter Bouilloncultur nach 15 Tagen ein wirksames Toxin, das, in der Menge von 10 cm^3 intravenös eingespritzt, den Tod der Hasen in 30 Stunden herbeiführte, während das Filtrat einer gleichzeitig angesetzten Bouilloncultur des ursprünglichen abgeschwächten Diphtheriebacillus in der doppelten Dosis (20 cm^3) angewandt, den Tod der Hasen erst nach Monaten herbeiführte.

Es war in diesem Falle durch gleichzeitige Verimpfung des abgeschwächten Diphtheriebacillus mit einem hoch virulenten Streptococcus der Tod des Thieres mit den typischen Erscheinungen der Diphtherie erfolgt und der aus dem Thierkörper gezüchtete Diphtheriebacillus zeigte nunmehr eine wesentlich erhöhte, normale Virulenz, die er noch bei weiterer Fortzüchtung behielt. Roux und Yersin schließen daraus, dass die Symbiose des Erysipelcoccus und des Diphtheriebacillus im Thierkörper die Virulenz des letzteren erhöht. Ich will gleich hier bemerken, dass mir dieser Schluss nicht zwingend erscheint. Nach der Angabe von Aronson[103] gelingt es, die Virulenz der Diphtheriebacillen ebenso wie die anderer Bacterien mittels der Passage durch den Thierkörper zu steigern. Wenn man die Bacillen nach dem Tode des Thieres aus der hämorrhagisch-ödematösen Umgebung der Injectionsstelle züchtet und wiederholt auf Thiere verimpft, so kann man Ausgangsculturen, von welchen 0,1 cm^3 mittelgroße Meerschweinchen in 4 Tagen tödten, in solche umwandeln, von denen dazu 0,008—0,009 cm^3 genügt. Ist dies richtig, so kann die Steigerung der Virulenz ebensogut auf diese Passage durch den Körper des Meerschweinchens bezogen werden und die Bedeutung der gleichzeitig injicierten Streptococcen reduciert sich darauf, dass durch dieselben die Widerstandsfähigkeit des Thieres soweit herabgesetzt wurde, dass dasselbe nunmehr einer so schwachen Infection mit Diphtherie erlag.

Ich glaube, dass diese Erklärung, welche sich auf eine in der Biologie allgemein anerkannte Thatsache stützt, der Annahme des etwas dunklen, excitierenden Einflusses vorzuziehen ist, welchen die gleichzeitige Anwesenheit des Streptococcus auf den abgeschwächten Diphtheriebacillus ausüben soll. Hat doch Pasteur denselben Weg, jedoch ohne Zuhilfenahme einer anderen Bacterienart eingeschlagen, um bei den nach seiner Methode abgeschwächten Milzbrandbacillen die Virulenz wieder erscheinen

zu lassen. Er impfte mit den für erwachsene Thiere wirkungslosen Bacillen zunächst ein neugeborenes Meerschweinchen, dass der Infection erlag; dann mit den daraus gezüchteten Bacillen ein zwei Tage altes u. s. w. und schließlich gelingt es so eine allmähliche Zunahme der Virulenz zu erreichen, dass selbst ausgewachsene Thiere getödtet werden.

Durch diese Experimente wurde somit festgestellt, dass die in der Natur vorkommenden verschiedenen Virulenzgrade auch künstlich bei einer und derselben Cultur willkürlich hervorgebracht werden können und welche Bedingungen es sind, die einen solchen Einfluss auszuüben vermögen.

So wichtig und interessant diese Ergebnisse auch vom biologischen Standpunkte aus sind, so dürfen sie doch nicht ohne Weiteres zur Erklärung der Vorgänge bei der menschlichen Diphtherie herangezogen werden. Obzwar Roux und Yersin nachgewiesen haben, dass im Laufe der Erkrankung bei den von der Schleimhaut gezüchteten Bacillen eine Abnahme der Virulenz zu constatieren ist, so können doch die experimental gefundenen Ursachen wie Austrocknung, Einwirkung höherer Temperaturen etc., kaum zur Erklärung dieses Verhaltens herangezogen werden, nachdem solche Bedingungen innerhalb des menschlichen Körpers unmöglich sind. Die Virulenzsteigerung der Diphtheriebacillen durch die Symbiose mit den Streptococcen findet zwar ihr klinisches Analogen in der Thatsache, dass die sog. septischen Diphtherien sehr viel ungünstiger verlaufen als die nicht mit Streptococceninvasion complicierten. Ich habe aber schon hervorgehoben, dass mir die Deutung, welche Roux seinem Versuche gegeben, nicht einwandfrei erscheint.

Dagegen war die von Roux und Yersin aufgefundene Beziehung des Virulenzgrades der Bacillen zu der Schwere der Krankheitssymptome eine Frage von fundamentaler Bedeutung für die klinischen Verhältnisse. Wenn es in der That nur von dem Virulenzgrade der Bacillen abhängt, ob eine leichte oder eine schwere Form der Krankheit zu Stande kommt, wenn wirklich, wie sie annehmen, ein avirulenter Diphtheriebacillus in der Mundhöhle zahlreicher gesunder Personen sich findet und darin ohne Krankheitserscheinungen hervorzurufen durch unbegrenzte Zeit verweilen kann, so ist die natürliche Folge, dass die klinische Diagnostik sich nicht mit dem einfachen Befunde von Löffler'schen Bacillen begnügen darf, sondern, dass erst der Nachweis der Virulenz und des Grades derselben darüber entscheidet, ob es sich überhaupt um Diphtherie und ob es sich um eine leichte oder schwere Form derselben handelt.

Methode der Virulenzbestimmung. Angesichts dieser neuen Wendung der Sachlage und in dem Wunsche, die Befunde von Roux

am eigenen Materiale nachzuprüfen, schien es mir in erster Linie nothwendig, eine genauere Methode der Bestimmung der Virulenz zu besitzen, als diejenige war, welche Roux und Yersin in Anwendung gezogen. Dieselben äußern sich darüber folgendermaßen:

„*Um die Virulenz der Bacillen zu eruieren, die aus einem Falle von Diphtherie gezüchtet werden, muss man mit Reinculturen, nicht etwa direct mit den Membranen arbeiten. Wir bedienten uns ausschließlich der Bouilloncultur, die durch 24 Stunden bei 35° im Brutschranke gestanden, und injicierten davon 1 cm³. Man kann sich auch ein directes Maß für den Grad der Virulenz verschaffen, indem man gleichzeitig Meerschweinchen, Tauben und Hasen mit der Bouilloncultur injiciert. Die Taube ist widerstandsfähiger als das Meerschweinchen und weniger resistent als das Kaninchen.*“

Weiters gab ihnen die kürzere oder längere Krankheitsdauer (1—4, 4—9 Tage oder noch länger) den Maßstab für die größere oder geringere Virulenz der Culturen. Es entbehrt diese Methode jedoch der Möglichkeit den Grad der Virulenz zahlenmäßig auszudrücken und setzt die Verwendung gleich großer Versuchsthiere voraus, da keine Rücksicht auf die beträchtlichen Unterschiede im Körpergewicht derselben genommen ist. Ich bediente mich zu meinen Versuchen eines Verfahrens, das in der gemeinsam mit Professor Klemensiewicz durchgeführten Untersuchung: „Ueber einen Schutzkörper im Blute der Diphtheriekranken“ [141] zum erstenmal mitgetheilt und in einer späteren Arbeit [125] ausführlich erörtert ist.

Der schwierigste Theil der Aufgabe besteht darin, die zur Verwendung kommende Cultur so zu dosieren, dass annähernd gleiche Mengen, resp. die gleiche Zahl von Individuen verimpft werden. Man hat zu diesem Zwecke vorgeschlagen, die mittels einer Platinöse gefasste Menge der festen Culturmasse jedesmal direct durch Wägung zu bestimmen oder die für eine Öse bestimmte Menge ein für allemal in Rechnung zu setzen. Ich habe den Versuch gemacht, die Öse durch eine kleine Halbkugel oder einen kurzen Cylinder aus Platinblech zu ersetzen. Jedoch haben diese Versuche kein befriedigendes Resultat ergeben und ich halte nach wie vor die Verwendung von Flüssigkeiten, die sich leicht und bequem dosieren lassen, für die zweckmäßigste Methode.

Eine wirklich exacte Mengenbestimmung lässt sich mit Flüssigkeiten nur dann durchführen, wenn der zu dosierende Körper in der Flüssigkeit gelöst ist, also in den Filtraten alter Culturen. Man kann in diesen durch Thierexperimente die toxische Fähigkeit genau bestimmen und

Behring, Aronson u. a. bedienen sich zu ihren Präcisionsarbeiten über Immunisierung ausschließlich solcher Culturfiltrate. Es ist keine Frage, dass dieselben durch ihre genau bekannte gleichmäßige Wirkung, sowie die Unveränderlichkeit der Lösung den Vorzug vor dem Arbeiten mit lebenden Culturen verdienen. Auch ist es erlaubt, aus der größeren oder geringeren Giftigkeit des Filtrates auf die größere oder geringere Virulenz der ursprünglich darin enthaltenen Bacterien rückzuschließen. Allein nachdem es zur Herstellung wirksamer Filtrate längerer Zeit und besonderer Filterapparate bedarf, ist diese Methode für die vorliegende klinischen Zwecken dienende Untersuchung, bei welcher die Bestimmung der Virulenz rasch und bei einer großen Zahl von Culturen durchgeführt werden soll, nicht verwendbar.

Wir sind trotz der großen damit verbundenen Fehlerquellen genöthigt, mit den lebenden Bacillenculturen zu arbeiten. Es muss dabei durch gründliches Durchschütteln der Cultur eine möglichst gleichmäßige Vertheilung der Keime in der Flüssigkeit hergestellt werden. Dabei ist vor allem zu achten auf die Herstellung eines Nährbodens, welcher eine möglichst gleichmäßige Entwicklung der verimpften Bacterien unter sonst gleichen Verhältnissen garantiert. Leider ist dies bei der Bouillon nur mit einem gewissen Vorbehalte möglich. Wenngleich es mit den von Koch gegebenen Regeln in der weitaus größten Zahl der Fälle gelingt, dieselben so herzustellen, dass wenigstens für die makroskopische und mikroskopische Betrachtung kein Unterschied in der Entwicklung bemerkbar ist, so sind doch mitunter Fälle nicht ausgeschlossen, in denen trotz vollständig gleicher Bereitung das Wachsthum der Diphtheriebacillen ein sehr viel schwächeres ist.

Derartige Zufälle sind bei der Benützung so compliciert zusammengesetzter Nährböden bekanntlich nicht zu vermeiden und empfiehlt es sich deshalb, sich zu einer Serie von Versuchen womöglich einer und derselben Bouillon zu bedienen. Es sei erwähnt, dass die Diphtheriebacillen auf älterer, durch längere Zeit aufbewahrter Bouillon sich schlecht oder gar nicht entwickeln. Durch Aufkochen oder Einstellen der Gläser in den Dampfsterilisator kann die Bouillon wieder für die Cultur tauglich gemacht werden, wahrscheinlich durch die Austreibung der absorbierten Kohlensäure. Auf anderen flüssigen Nährböden, Harn, Molke u. a. ist die Entwicklung der Diphtheriebacillen eine so spärliche, dass sie nicht für diese Versuche gebraucht werden können. Indes auch, wenn man von den unvermeidlichen kleinen Schwankungen in der Zusammensetzung der Bouillon absieht, bedarf es, um gleichmäßige brauchbare Resultate zu erhalten, der Einhaltung gewisser Cautelen bezüglich der Art der Infection, deren Wichtigkeit mir noch keineswegs genügend bekannt zu sein scheint.

Ich selbst glaubte, ehe ich durch weitere Erfahrungen belehrt war, neben den virulenten auch nicht virulente Culturen aus den untersuchten Diphtheriefällen erhalten zu haben, was sich später als Irrthum herausstellte und ich will, nachdem auch andere dieselben Erfahrungen machen dürften, die Verhältnisse, auf welche zu achten ist, hier in Kürze erwähnen.

1. Alter der Bouilloncultur. Die Bouilloncultur muss frisch angelegt sein. Behring verwendet zweitägige. Roux und Yersin, denen ich mich aus praktischen Gründen anschließe, einen Tag alte und bei Körpertemperatur gehaltene Bouillonculturen zur Injection.

Die Nothwendigkeit, junge und gleichaltrige Bouillonculturen zu verwenden, ergibt sich, weil die Toxicität derselben innerhalb größerer Zeiträume erheblichen Schwankungen unterliegt. Injiciert man täglich gleiche Mengen einer und derselben Cultur auf Meerschweinchen, so ergibt sich, dass die 24 und 48 Stunden nach Impfung der Bouillon entnommenen Proben die Thiere am raschesten tödten und dass bisweilen schon vom dritten Tage an die Krankheitsdauer eine etwas längere wird. Leider wurde die Fortsetzung der diesbezüglichen Versuche dadurch vereitelt, dass die Cultur durch die wiederholte Entnahme verunreinigt wurde. Indes treten dafür zahlreiche andere Versuche an die Stelle, in welchen von mehreren gleichzeitig angelegten Culturen die eine 24—48 Stunden nach der Beschickung, die anderen erst Tage und Wochen später zur Verimpfung kamen. So zeigte eine Cultur, deren 24stündige Bouilloncultur ein Meerschweinchen, zu 0·05% des Körpergewichtes injiciert, in 4 Tagen tödtete, am 7. Tage eine Abschwächung, dass eine Menge von 0·5% des Körpergewichtes nur ein geringes Infiltrat und erst nach Monaten den Tod des Thieres hervorrief. Am auffallendsten ist diese Erscheinung bei den von Anfang an schwach virulenten Culturen. Bei diesen war es, wenn die Cultur etwas älter geworden, auch bei Anwendung großer Dosen nicht mehr möglich, die Meerschweinchen zu tödten. Doch ist auch bei virulenten Culturen eine später sich einstellende Abschwächung der pathogenen Wirkung zu bemerken und dies früher schon von Boër constatiert worden.

Die tödtliche Wirkung der injicierten Bouilloncultur kann entweder in der Flüssigkeit oder in den darin suspendierten Bacillen zu suchen sein. Es ist durch zahlreiche Versuche bewiesen, dass in dem Filtrate so junger Culturen keine oder doch nicht nennenswerte Mengen von Toxin enthalten sind. Das Toxin ist zu dieser Zeit noch in den Bacterienleibern enthalten und es kann, nachdem Roux und Yersin eine stärkere Vermehrung und Ausbreitung der Diphtheriebacillen im Meerschweinchenkörper in Abrede stellen, die Frage aufgeworfen werden, ob die in den

Thierkörper eingeführten Bacillen rein toxisch, durch die in ihrem Leibe angesammelten Giftstoffe, oder auch infectiös wirken, indem sie sich dennoch im Körper vermehren und weiter Gift producieren. Ich gestehe, dass ich bis vor kurzem die erstere Anschauung für die richtige hielt; habe aber seitdem Gelegenheit gehabt, mich durch Versuche zu überzeugen, dass doch dem infectiösen Momente eine größere Bedeutung zukommt.

Die Versuchsordnung war dieselbe, wie sie von Pfeiffer und Gruber [137] benützt worden war, um die Frage der Giftigkeit der Cholerabacillen zu studieren. Die Bacterien wurden durch Schütteln der Bouilloncultur mit Chloroform abgetödtet, das Chloroform durch Abdunsten entfernt, die vorher auf ihre Sterilität geprüfte Bacillenemulsion den Thieren injiciert.

Versuch I. 24stündige Bouilloncultur. Von dem mittels Chloroform sterilisierten Theil der Cultur werden Meerschweinchen 0·05 und 0·1 des Körpergewichtes injiciert, Sie zeigen keinerlei Krankheitserscheinung, während die mit 0·05% der lebenden Cultur geimpften Controlthiere innerhalb 48 Stunden erliegen.

Versuch II. 48stündige Bouilloncultur. 3 Meerschweinchen erhalten 0·1, 0·2, 0·5% der sterilisierten Cultur; nur bei dem letzten entwickelt sich ein leichtes Infiltrat. Controlthiere erliegen wie oben.

Versuch III. 20 Tage alte, schwach sauer reagierende Bouilloncultur. 3 Thiere erhalten 0·05, 0·1, 1% der sterilisierten Cultur. Die mit 0·1 und 1% injicierten Thiere erkranken mit Hautnekrose an der Impfstelle; das letztere geht einige Wochen später hochgradig abgemagert zugrunde. Von den Controlthieren bleibt das mit 0·025% injicierte am Leben, das mit 0·05% injicierte geht am 10. Tage nach der Impfung, das mit 0·075% injicierte 48 Stunden nach derselben ein.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass zweifelsohne eine Vermehrung und Giftproduction der Bacillen im Thierkörper stattfinden muss, um die bekannte pathogene Wirkung im Thierversuch hervorzurufen. Daneben besteht aber noch die Toxicität der infiltrierten Bouilloncultur entsprechend ihrem Gehalte an toxisch wirkenden Bacillenleibern. Dass derselbe nicht zu vernachlässigen ist, geht daraus hervor, dass bei den Versuchsthieren der Tod unter den Erscheinungen der acuten Intoxication nur in den ersten Tagen nach der Impfung eintritt und zwar, wie aus den späteren Versuchen hervorgeht, je nach der größeren oder geringeren Menge der injicierten Flüssigkeit mit kürzerer oder längerer Krankheitsdauer. Geht man mit der Dosis unter ein gewisses Minimum herab, so gelingt es auch bei den virulentesten Culturen nicht mehr, den Tod des Thieres hervorzurufen. Es besteht also eine Parallelität zwischen der Injectionsmenge und dem Eintritt und der Raschheit der Wirkung. Im übrigen möchte ich glauben, dass der Antheil welchen das infectiöse und welchen das toxische Moment an der Gesammtwirkung auf das Thier nimmt, je nach Virulenz und Lebensfähigkeit der Bacillen, nach

der Flüssigkeit in welcher sie suspendiert sind, Art der Injection u. a. m. wechselt und es wäre Aufgabe einer speciellen Untersuchung, den Antheil des einen und des anderen unter verschiedenen Verhältnissen festzustellen

Sieht man von dieser Unterscheidung ab und betrachtet die Bouilloncultur als Ganzes, so zeigt die Virulenz derselben je nach ihrem Alter gewisse regelmäßige Schwankungen. Sie sinkt anfänglich von demjenigen Werte, den sie in den ersten Tagen nach der Anlegung der Cultur aufweist, um dann später nach Wochen oder Monaten wieder anzusteigen und eine Höhe zu erreichen, welche über das ursprüngliche Maß hinausgeht.

Das letztere ist bedingt durch den hohen Toxingehalt der Flüssigkeit, welche das Gift aus den zahllosen Bacterienleibern extrahiert. Wodurch ist aber die Abnahme der Virulenz in der vorhergehenden Periode bewirkt, in welcher das Filtrat noch keine nennenswerten Giftmengen enthält? Man kann etwa an folgende Möglichkeiten denken:

1. Die Lebensfähigkeit und Toxicität der Bacillen ist durch die lange fortgesetzte Entwicklung in der Bouillon vermindert.

2. Es sind weniger entwicklungsfähige Bacillen in dem gleichen Volumen Bouilloncultur enthalten.

3. Die Wirkung des in der Bouillon, resp. den Bacillenleibern enthaltenen Toxines ist durch chemische Vorgänge in der Flüssigkeit vermindert.

Die erste Annahme kann mit Bestimmtheit zurückgewiesen werden, nachdem die aus der schwach wirksamen Bouilloncultur gezüchteten Bacillen, wenn sie in frische Nährböden überpflanzt werden, die gleiche Virulenz wie die frische ursprüngliche Cultur besitzen.

Dagegen ist der zweite Fall, die Verminderung der Zahl der lebenden den Keime als Ursache der Virulenzabnahme von Behring für einen speciellen Fall (Kältewirkung) nachgewiesen worden. Es ist in der That eine auffällige, schon von Boer constatierte Thatsache, dass die durch 3—4 Wochen im Brutschrank gestandenen Bouillon-Reagensglasculturen sich bei Uebertragung auf frische Nährböden als steril erweisen. Es muss hier trotz der anscheinend günstigen äußeren Verhältnisse ein das Bacterienwachsthum störender Factor thätig sein. Ich denke dabei aber weder an die Anhäufung der Stoffwechselproducte noch an die gebildete Säure, als vielmehr an die starke Concentration, welche das Nährsubstrat durch die Verdunstung erleidet. Denn, wenn man die Cultur durch Gummikappe oder Paraffinverschluss vor allzustarker Verdunstung schützt oder größere Flüssigkeitsmengen verwendet, so kann man nach Monaten und Jahren noch reichliche Colonien bei Verimpfung erhalten. Indes, es bleibt die Thatsache bestehen, dass nach der anfänglich stürmischen Ent-

wicklung der Bacillen in der Bouillon, sich die Flüssigkeit nach einigen Tagen klärt und die Vermehrung der Bacillen ein viel langsameres Tempo einschlägt und schließlich von der Zahl der im Sedimente absterbenden überholt wird. Ich habe mich durch einige orientierende Zählungen direct davon überzeugt, dass in älteren Culturen die Zahl der lebensfähigen Keime stark abnimmt. Allein es scheint mir trotzdem zweifelhaft, ob Kossel [113] im Rechte ist, wenn er die Abschwächung der Bouilloncultur auf diesen Umstand allein zurückführt. Dieselbe ist nach meinen Erfahrungen viel früher nachweisbar als die Abnahme der Keime, sie beginnt schon in der Zeit, in welcher die Reaction sich so verändert, dass das blaue Lackmuspapier geröthet wird. In dieser Zeit ist aber die Vermehrung des Diphtheriebacillus noch keineswegs gehindert und dieser Umstand weist darauf hin, dass auch das dritte Moment, die chemischen Vorgänge in der als Culturmedium benützten Flüssigkeit, von Einfluss auf die toxischen Wirkungen der Bouilloncultur ist.

Dass die Reaction von entscheidender Bedeutung für die Toxicität des Culturfiltrates ist, wurde zuerst von Roux und Yersin in überzeugender Weise nachgewiesen. „Tant que la culture est acide son pouvoir toxique n'est pas considérable .... Plus tard lorsque la culture est alcaline sa puissance toxique a beaucoup augmenté.“ Sie haben gezeigt, dass auch andere freie Säuren (Weinsäure, Milchsäure) in ähnlicher Weise wie der in den Bouillonculturen gebildete saure Körper die Wirksamkeit des Diphtherietoxins schwächt und bindet. Der gleiche Vorgang muss auch in den Culturen, wenigstens so lange, als die Bacillen sich noch in der sauer reagierenden Flüssigkeit befinden, die pathogene Wirkung herabsetzen.

2. Reaction der Bouillon. Der große Einfluss der Reaction auf die toxische Wirkung der Diphtheriebacillen zeigt sich auch schon bei der Injection der frischen Culturen in der Art, dass unter sonst gleichen Bedingungen die in neutrale oder schwach saure Bouillon geimpften Bacillen eine geringere Virulenz zeigen, als wenn sie sich in einer von vorneherein deutlich alkalischen Bouillon entwickeln. Dabei ist wenigstens nach dem Ansehen der Cultur ein Unterschied in der Vegetation, in der Zahl der verimpften Bacterien nicht die Ursache dieser Verschiedenheit. Vielmehr dürfte dieselbe darin zu suchen sein, dass, wie im vorigen Abschnitt auseinandergesetzt, die von Anfang an stärker alkalische Reaction die schädigende Wirkung der gebildeten Säure eher auszugleichen, und dadurch die Wirksamkeit des Toxins zu erhöhen imstande ist. Übrigens muss man, um so feine Unterschiede zu constatieren, möglichst kleine Culturmengen zu injicieren, an denen die Thiere voraussichtlich erst nach einer Reihe von Tagen eingehen, um dann aus

der kürzeren oder längeren Dauer der Krankheit die Schlüsse auf die größere oder geringere pathogene Wirkung der angewandten Culturen zu ziehen.

3. Alter, resp. Gewicht der Thiere. Es war schon Löffler aufgefallen, dass bei den Thieren, wie bei den Menschen die jüngeren Individuen eine größere Empfänglichkeit und eine geringere Widerstandsfähigkeit aufweisen, als ältere. Jedoch würde die Beschränkung in der Wahl der Thiere auf ein bestimmtes Alter praktisch zu große Schwierigkeiten machen. Von größerer Bedeutung sind jedenfalls die Ungleichheiten des mit dem Alter zunehmenden Körpergewichtes der Thiere. Das Gewicht der zu Versuchen verwendeten Meerschweinchen schwankt zwischen 150 Gramm bis 1 Kilo und darüber. Es ist einleuchtend, dass die Verimpfung der gleichen Menge Bouilloncultur auf Thiere so verschiedenen Gewichtes sehr ungleich wirken muss und es ist zu verwundern, dass bei der Außerachtlassung dieses Umstandes bei den verschiedenen Beobachtern nicht noch größere Differenzen zu Tage getreten sind. Nur die Berechnung der zu injicierenden Quantität der Bouilloncultur in Procenten des Körpergewichtes, wie dies zuerst in der gemeinsam mit Klemensiewicz ausgeführten Untersuchung über die im Blute Diphtheriekranker enthaltenen Schutzstoffe geschehen ist, vermag diesem Uebelstande bis zu einem gewissen Grade abzuhelfen; freilich nur bis zu einem gewissen Grade, denn mit dem Alter und dem größeren Körpergewicht nimmt die Empfänglichkeit für die auf das Körpergewicht berechneten Dosen entschieden ab. Es ist dies auch, abgesehen von der Altersdisposition schon aus dem Grunde begreiflich, weil das Mehrgewicht der älteren und größeren Thiere ja zum allergrößten Theile aus Muskel, Knochen, Haut etc. besteht, während diejenigen Gewebe, welche den Angriffspunkt für die Wirkung der Toxine darstellen, nicht in gleichem Verhältnisse gewachsen sind. Es wäre also eigentlich richtiger, für sehr große Thiere eine Correctur in der Art anzubringen, dass die zu injicierende Menge etwas größer genommen wird. Ich hatte wiederholt Gelegenheit, mich zu überzeugen, dass diese theoretische Ueberlegung auch in der Praxis zutrifft und bei Berechnung der Dosis auf das Körpergewicht die schwereren Thiere eine etwas längere Krankheitsdauer aufweisen als die kleineren.

In den neueren Arbeiten von Behring, Aronson u. a. ist auf die Verschiedenheiten in dem Körpergewicht der Thiere insoferne Rücksicht genommen als sie im einzelnen Falle das Durchschnittsgewicht der Thiere und die Menge der injicierten Bouilloncultur angaben oder nur Thiere mittleren Gewichtes von 3—400 *gr* verwendeten. Gegenüber diesem nicht immer durchführbaren Verfahren scheint mir die directe Angabe der injicierten Menge in Procenten des Körpergewichtes entschieden vorzuziehen, zumal sie auch den directen Vergleich mit den Angaben anderer ermög-

licht. Dagegen verdient ein von anderer Seite gemachter Vorschlag Beachtung: nämlich die injicierte Dosis auf 1000 *gr* Thier umzurechnen, wie dies bei der von Behring angegebenen Messung der immunisierenden Fähigkeiten des Blutserums geschieht.

4. Ort der Injection. Derselbe ist insoferne von Einfluss, als die Geschwindigkeit und die Verbreitungsart der injicierten Toxine wesentlich dadurch beeinflusst wird: außerdem scheinen aber noch locale Verhältnisse eine specifische Beeinflussung der Bacillen, je nach der Art des Gewebes dabei im Spiele zu sein. So ist nach Löffler die directe Einspritzung des Diphtheriebacillus ins Blut, wenn auch die rascheste, so doch die am wenigsten wirksame Art der Application. Freilich widersprechen dem Roux und Yersin. Ich habe in einer Versuchsreihe procentisch gleiche Dosen einer schwach virulenten 24stündigen Cultur je 2 Thieren an verschiedenen Orten appliciert. Der Versuch ergab:

Meerschweinchen	I	0·2 % des K. gew.	in's Peritoneum	† 23. Tag
„	II	0·2 % „ „	„ „	† 10. Tag
„	III	0·2 % „ „	subcutan am Bauch	† 4. Tag
„	IV	0·2 % „ „	„ „ „	† 5. Tag
„	V	0·2 % „ „	in die Schenkelmusculatur	† 33. St.
„	VI	0·2 % „ „	„ „ „	† 33. St.

Die Resultate stimmen mit meinen sonstigen Erfahrungen gut überein. Als weitaus am wirksamsten erweist sich die Injection oder auch das directe Einstreichen der Cultur in die Musculatur und kann mit Vortheil überall da angewandt werden, wo es auf die rasche Erledigung der Frage ankommt, ob die Cultur überhaupt virulent ist oder nicht, also zu diagnostischen Zwecken. Am schwächsten wirksam ist die intraperitoneale Impfung; in der Mitte steht die subcutane, die sich wegen der raschen und gleichmäßigen Ausführbarkeit als die normale Applicationsweise empfiehlt.

Aufgrund dieser Ueberlegungen betrachte ich als die empfehlenswerteste Art der Bestimmung der Virulenz die in Procenten des Körpergewichtes ausgedrückte Menge der schwach alkalischen, 24stündigen Bouilloncultur, welche gerade noch hinreicht, um bei subcutaner Application den Tod des Meerschweinchens an acuter Diphtherie herbeizuführen. Die letztere Einschränkung empfiehlt sich deshalb, weil die charakteristischen Veränderungen, wie sie in den rasch verlaufenden Fällen angetroffen werden, Hyperämie der Nebennieren, seröse Ergüsse in den Pleurahöhlen etc. auch ohne weitere Untersuchung erweisen, dass das Thier einer diphtherischen Intoxication erlegen ist, während in den chronischen Fällen dieser typische Sectionsbefund fehlt und eigentlich in jedem Falle erst der Nachweis erbracht werden muss, dass das Thier nicht einer späteren Infection erlegen ist.

Es ist somit diese Virulenzbestimmung nicht identisch mit der Eruierung jener Dosis, welche überhaupt ein Meerschweinchen zu tödten vermag. Die letztere ist für jede Cultur eine sehr viel kleinere Menge, vielleicht die Hälfte oder ein Drittheil der ersteren. Ihre Bestimmung ist aber wegen der langen Krankheitsdauer und des wenig charakteristischen Leichenbefundes so erschwert, dass man bei den praktischen Zwecken dienenden Versuchen besser auf die Bestimmung derselben verzichtet oder doch ein Multiplum derselben in Verwendung zieht. Nachdem die Virulenzbestimmung von diagnostischer und prognostischer Bedeutung sein kann, ist begreiflicherweise zu wünschen, dass der Gang der Untersuchung nach Möglichkeit beschleunigt wird und aus diesem Grunde bediene ich mich — übrigens in Uebereinstimmung mit Roux und Yersin — nicht der 2—3tägigen sondern der 24stündigen Bouilloncultur.

Leider ist die Zahl derjenigen Diphtheriefälle, welche ich unter Anwendung dieser genaueren Methode der Virulenzbestimmung untersuchen konnte, nur eine geringe. Meine Untersuchungen können sich weder in Bezug auf die Zahl der Fälle noch auf die Zahl der im Einzelfalle ausgeführten Impfungen mit den von Roux und Yersin ausgeführten messen. Der Aufwand an Thieren, wie er zu solchen Untersuchungen nothwendig ist, geht weit hinaus über die dem Laboratorium zur Verfügung stehenden Hilfsmittel. Ich schicke dies voraus, weil vielleicht die ungenügende Zahl und Ausdehnung meiner Untersuchungen es erklärt, dass ich in einigen Punkten zu anderen Resultaten gekommen bin als die französischen Autoren. Auf der anderen Seite glaube ich, dass meine Untersuchungen dadurch, dass sie gerade vom klinischen Standpunkte und mit einer genaueren Methode der Virulenzbestimmung angestellt sind, welche einen zahlenmäßigen Ausdruck und eine Vergleichung mit den Resultaten anderer gestattet, jenen gegenüber einen Fortschritt aufweisen.

Dieselben haben zum Gegenstand: 1. Die Virulenzschwankungen, die bei einer und derselben Cultur vorkommen, und die äußeren Bedingungen, welche dieselben veranlassen; 2. die Beziehung zwischen der Virulenz der Bacillen und dem klinischen Verlauf der Erkrankung. 3. Die Abnahme der Virulenz der Bacillen im Verlaufe einer günstig ausgehenden Erkrankung. 4. die Stellung und Bedeutung des sogenannten Pseudo-Diphtheriebacillus.

Die erste Frage, die **Schwankungen der Virulenz bei einer und derselben Cultur** betreffend, ist zunächst wenigstens mehr von allgemein biologischem als klinischem Interesse und lag als solche meinem Arbeitsgebiete ferner. Abgesehen von der mehr gelegentlichen Beobachtung der „natürlichen" Abschwächung der durch lange Zeit auf künstlichen Nähr-

böden fortgezüchteten anfangs virulenten Diphtheriecultur habe ich nur zwei systematische Untersuchungen in dieser Hinsicht angestellt.

I. Versuch. Die aus Fall 43 (Madella) am 9. Februar 1892 isolierte und mit positivem Erfolg auf Virulenz geprüfte Diphtheriebacillencultur wurde durch 3 Monate fortgezüchtet und am 17. Mai 1892 auf mehrere Kolben, die je 400 cm^3 alkalischer Bouillon enthielten, verimpft. Eine gleichzeitig damit vorgenommene Virulenzprüfung ergab, dass die 24stündige Bouilloncultur in gleicher Weise wie früher zu $^1/_2$ cm^3 einem Meerschweinchen eingespritzt, nicht mehr imstande war, das Thier zu tödten. Die Virulenz der Cultur war demnach durch die Fortzüchtung auf künstlichem Nährboden verringert worden.

Einer der geimpften Bouillonkolben stand vom 17. Mai 1892 bis 1. Nov. 1893 im Brutschrank unter Lichtabschluss aufbewahrt. An letzterem Datum fand sich am Boden ein reichlicher flockiger Bodensatz, die Flüssigkeit war klar, auf der Oberfläche schwammen kleine weißliche Schüppchen. Reaction schwach, aber deutlich alkalisch. Impfung auf Blutserum ergibt reichliche und typische Diphtheriecolonien in Reincultur. Directe Verimpfung der Bouillon tödtete Meerschweinchen zu 0·05 % des Körpergewichtes injiciert, erst nach 14 Tagen, zu 0·5 % innerhalb weniger Stunden. Die aus dem Kolben gezüchteten Bacillen erwiesen sich als weit virulenter als die Bouillon selbst, indem schon 0·05 % ihrer Bouilloncultur ein Meerschweinchen innerhalb 60 Stunden tödtete. Dieselben, durch zwei Monate auf Blutserum weitergezüchtet, büßten ihre Virulenz wiederum soweit ein, dass 0·1 % ein Meerschweinchen erst nach fünf Tagen tödtete, während bei kleineren Dosen 0·05 und 0·08 %, die Thiere am Leben blieben oder erst nach Wochen eingiengen. Aus einem mit 0·1 % getödteten Thiere wurden die Bacillen aus der Impfstelle gezüchtet. Sie zeigten hierauf nicht nur ein üppigeres, rascheres Wachsthum auf den Nährböden, sondern auch eine erhöhte Virulenz, so dass sie wieder zu 0·05 % des Körpergewichtes eingespritzt, Meerschweinchen an acuter Diphtherie zu tödten vermochten.

II. Versuch. Eine aus Fall 28 (Fasch) Impfung vom 16. October 1893 erhaltene Cultur erweist sich als schwach virulent. Dosen von 0·05 % rufen locale Hautnekrose und erst nach Wochen den tödtlichen Ausgang hervor. Erst bei 0·5 % kommt es zu acuter tödtlich verlaufender Diphtherie. Von dieser Cultur wird auf Ei verimpft und die 4 Tage alte Eicultur einem Meerschweinchen subcutan eingestrichen. Das Thier erliegt unter dem Bilde einer foudroynten Diphtherie innerhalb 36 Stunden. Aus der Impfstelle werden Diphtheriebacillen gezüchtet, welche entschieden eine größere Virulenz besitzen als die Ausgangscultur. Thiere mit 0·05 % erliegen am 7. Krankheitstage; mit 0·1 injiciert, gehen sie am 4. Tage ein.

Es war somit gelungen, durch Eicultur und mittels Passage durch den Thierkörper eine deutlich nachweisbare Steigerung der Virulenz zu erzeugen, wie dies schon Aronson gezeigt hatte.[107] Dieselbe hätte sich durch systematische Fortsetzung dieser Versuche gewiss noch weiter steigern lassen. Desgleichen tritt die sog. natürliche Abschwächung der Culturen in diesen Versuchen zu Tage. Die Virulenz der Culturen ist also sicherlich äußeren Einflüssen zugänglich;*) indes muss man darauf gefasst sein, dass auch

*) In jüngster Zeit bedient man sich, um hochvirulente Culturen zu erhalten der zuerst von Roux vorgeschlagenen dauernden Durchleitung von Luft durch die Bouillon oder der Cultivierung der Bacillen auf der Oberfläche der Nähr-Flüssigkeiten (Aronson).

ohne erkennbare Ursache Schwankungen in dem Verhalten derselben gegenüber dem Thierkörper vorkommen.

Beziehung der Virulenz der Bacillen zum klinischen Verlauf der Erkrankung. Auf die Wichtigkeit dieser Frage für den Kliniker und die diesbezüglichen Resultate von Roux ist bereits hingewiesen worden. Es liegt seitdem, abgesehen von der kurzen Notiz von Ferré [133] nur eine bestätigende Angabe von C. Fränkel [83] vor: *„Es handelt sich um einige Fälle aus dem hiesigen Kinderspital, in denen die Affection von vornherein einen so gutartigen Charakter zeigte, dass die klinische Diagnose zunächst zweifelhaft blieb. Die bacteriologische Untersuchung ergab reiche Mengen von Diphtheriebacillen, welche sich aber Thieren gegenüber als unschädlich erwiesen."* Ich habe bereits erwähnt, dass ich selbst bis zu dem Zeitpunkte, in welchem ich auf die oben angeführten Fehlerquellen der Virulenzprüfung aufmerksam geworden, gleichfalls der Ueberzeugung war, dass unter meinen Culturen, und zwar gerade den aus leichten Fällen isolierten sich solche befanden, welche für Thiere völlig unschädlich sich verhielten. Seitdem ist es mir aber, wenn ich von den Pseudo-Diphtheriebacillen absehe, in allen Fällen, wenn auch manchmal erst durch besondere Versuchsanordnung gelungen, die Virulenz zu erweisen und ich möchte auch für die früheren Fälle annehmen, dass es sich nur um stark abgeschwächte, nicht aber um gänzlich avirulente Bacillen gehandelt hat. Ich lasse diejenigen Fälle, deren Bacillen auf den Grad der Virulenz geprüft worden, mit kurzen Angaben über die Dauer und den Verlauf der Erkrankungen folgen. Ein Theil derselben ist schon in einer früheren Arbeit enthalten.[135] Ich schicke das Ergebnis der Virulenzbestimmung, welche ich bei Prüfung einer hochvirulenten Cultur erhalten, voraus:

		Impfung
	Berliner Cultur durch Vermittlung des Herrn Dr. J. Rotter aus dem hygienischen Institut erhalten.	
1	Tab. Nr. 71. Buchm., 6 J., erkrankt am 11. Oct. 1892 mit Belägen auf den Tonsillen, die anfangs disseminiert, später confluierend sind. Fieber, Albuminurie, laryngostenotische Erscheinungen. Heilung ohne Tracheotomie. Dauer der Krankheit circa 14 Tage.	19. Oct. Bacillen aus Rachenmembran gezüchtet.
2	Tab. Nr. 57. Gastrager, 12 Jahre alt, erkrankt den 21. October 1892 mit circumscripten, fibrinösen Auflagerungen auf den Tonsillen und hinterer Rachenwand; afebril, kein Eiweiß im Harn; vorübergehende leichte laryngostenotische Erscheinungen. Heilung. Dauer der Krankheit 10 Tage.	23. October 1892. Bacillen aus Rachen.
3	Tab. Nr. 56. Gaertner, $5^{3}/_{4}$ Jahre, erkrankte am 26. November 1892 mit disseminierten Belägen im Rachen, geringen laryngostenotischen Erscheinungen, Albuminurie, mäßiges Fieber. Heilung. Dauer 14 Tage.	3. October 1892. Bacillen aus dem Rachen. 11. December nach Schwund d. Membranen.
4	Tab. Nr. 58. Sorger, 5 J., erkrankt am 21. November 1892 mit kleinen confluierenden Belägen, leichte laryngostenotische Erscheinungen, kein Fieber, Spuren von Eiweiß. Heilung. Dauer 14 Tage.	28. Oct. Bacillen a. Rachenmembr. 29. Oct. Bacillen aus Rachenmembran. 1. Nov. Bacillen nach Schwund d. Membranen.

Alter der Bouilloncultur	Gewicht des Thieres	Injicierte Flüssigkeit in Proc. des Körpergew.	Art der Application	Erfolg der Impfung auf Meerschweinchen
1 Tag	390	0,03	subcutan	† 48. Stunde
1 Tag	629	0,05	subcutan	† 56. Stunde
1 Tag	446	0,1	subcutan	† 44. Stunde
2 Tage	338	0,1	subcutan	† 44. Stunde
2 Tage	317	0.1	subcutan	† 44. Stunde
2 Tage	296	0,1	subcutan	† 36. Stunde
1 Tag	408	0,25	subcutan	† 24. Stunde
1 Tag	386	0,35	subcutan	† 30. Stunde
36 Tage	748	0,1	subcutan	† 3. Tag
1 Tag	658	0,05	subcutan	† 44. Stunde
2 Tage	?	2 cm^3	intraperiton.	† 60. Stunde
14 Tage	497	0.09	Schenkel	loc. Nekrose, † 19. Tag
14 Tage	466	0,11	Schenkel	† 8. Tag
8 Tage	?	2 cm^3	intraperiton.	bleibt am Leben
10 Tage	?	2 cm^3	intraperiton.	loc. Necrose, † 14. Tag
2 Tage	?	2 cm^3	intraperiton.	† 60. Stunde
1 Tag	219	0.5	Schenkel	† 24. Stunde
1 Tag	400	0,25	Schenkel	† 14. Tag
1 Tag	392	0.25	Schenkel	loc. Nekrose
2 Tage	448	0,5	Schenkel	† 31. Stunde
3 Tage	221	0.2	Schenkel	† 29. Stunde

		Impfung
5	Tab. Nr. 73, v. Schl., Oskar, 6 J., erkrankt am 20. October 1892. Ausgebreitete Beläge im Rachen, die am 6. Tage der Krankheit auf den Larynx übergreifen. Tracheotomie. Anfangs Fieber, später afebril, kein Eiweiß. Heilung. Dauer 16 Tage.	30. Nov. 1892. Bacillen aus Rachenmembran. 9. Nov. 1892 nach Schwund d. Membranen.
6	Tab. Nr. 74, v. Schl., Lisi, $1^1/_2$ J. alt, Schwester des vorigen, erkrankt am 26. November mit schwerer Rachendiphtherie, die schon am 1. Tage auf den Kehlkopf fortschreitet. Intubation: Hohes Fieber. Albuminurie. Tod am 4. Krankheitstage.	28 Nov. 1892 aus Rachenmembran.
7	Tab. Nr. 75, Sch., Felix, 11 J., erkrankt am 8. Nov. 1892 an leichtester Rachendiphtherie, nur 2 kleine Stippchen auf einer Tonsille, höchste Temperatur 38,2°. Dauer 3 Tage.	9. Nov. 1892 von Tonsillenschleim.
8	Tab. Nr. 59. Popesch, H., 5 Jahre, erkrankt am 17. November 1892 mit anfangs disseminierten, später confluierenden Belägen auf den Tonsillen. Larynxstenose, Tracheotomie. Mäßiges Fieber, Albuminurie. Heilung. Dauer 14 Tage.	22. Nov. 1892 aus Trachealmembr.
9	Tab. Nr. 24, Larisegger, 9 Jahre, erkrankt am 24. November 1892. Am 26. November enorme Schwellung der Tonsillen, die mit einer dicken fibrinösen Membran überzogen sind. Penetranter Foetor. Diffuse Schwellung der Seitentheile des Halses; Albuminurie, erst finem versus Temperatursteigerung; schwere toxische Symptome. Tod am 5. Krankheitstag.	28. Nov. 1892 aus Rachenmembran.

Alter der Bouilloncultur	Gewicht des Thieres	Injicierte Flüssigkeit in Proc. des Körpergew.	Art der Application	Erfolg der Impfung auf Meerschweinchen
1 Tag	224	0,05	Schenkel	locale Nekrose, bleibt am Leben
1 Tag	327	0,05	Schenkel	locale Nekrose, † 18. Tag
1 Tag	329	0,5	Schenkel	† 24. Stunde
10 Tage	752	0,4	intraperiton.	† 19. Tag
4 Tage	279	0,25	Schenkel	† 8. Tag
3 Tage	216	0,25	Schenkel	† 28. Stunde
1 Tag	228	0,25	Schenkel	† 44. Stunde
1 Tag	256	0,5	Schenkel	† 40. Stunde
1 Tag	373	0,27	Schenkel	† 36. Stunde
2 Tage	490	0,13	Schenkel	† 80. Stunde
10 Tage	481	0,21	Schenkel	lebt
10 Tage	561	0,18	Schenkel	lebt
2 Tage	355	0,28	Schenkel	† 36. Stunde

		Impfung
10	Hittler, $6^1/_4$ J., erkrankt am 14. Jänner 1893 mit Athemnoth. Am 15. Jänner Tracheotomie, später Intubation. Die Larynxstenose war in 8 Tagen abgelaufen. Pat. stirbt 4 Wochen später an Mediastinitis purulenta. Bei mehrfach wiederholten Untersuchungen des Rachenschleims, sowie einer aus der Trachea ausgehusteten Membran wurden Löffler-Bacillen vermisst. Es scheint daher nicht ausgeschlossen, dass vielleicht die gefundenen Löffler-Bacillen von einem früheren Falle her im Innern der ungenügend gereinigten Tube zurückgeblieben sind.	20. Jänner 1893 aus dem in d. unteren Tubenmündung befindl. Secrete. Eine zweite Colonie desselben Versuches.
11	Tab. Nr. 60. Posch, M., 3 Jahre alt, erkrankt am 15. Jänner 1893 mit bellendem Husten u. Athemnoth. Am 19. Jänner Intubation, dann Tracheotomie, wobei Membranen zum Vorschein kommen. Erst am 21. beginnt Rachendiphtherie. Anfangs besteht Fieber und Albuminurie. Dauer der Krankheit 13 Tage.	21. Jänner 1893 Membr. i. Rachen. Eine zweite Colonie derselben Impfung.
12	Kobenz, 5 Jahre, erkrankt am 19. Februar mit leichter Rachendiphtherie. Am 23. Februar Tracheotomie im asphyctischen Stadium. Mäßiges Fieber, hochgradige Albuminurie. Canüle entfernt 1. März. Plötzlicher Herztod 9. März.	27. Februar 1893. Membr. a. Rachen.
13	Tab. Nr. 67. Picha, Maria, $9^1/_2$ J., erkrankt am 20. März 1893. Durch 8 Tage besteht Heiserkeit und Athemnoth, die sich trotz Brechmittel steigert. Am 28. März Tracheotomie. Im Rachen theils confluierende theils disseminierte Auflagerungen auf den Tonsillen. Mäßiges Fieber. Albuminurie. Die Beläge und Bacillen schwinden rasch aus dem Rachen unter Eisenchloridspray. Die Canüle kann am 2. April entfernt werden.	29. März 1893. Membran aus Rachen.

Alter der Bouilloncultur	Gewicht des Thieres	Injicierte Flüssigkeit in Proc. des Körpergew.	Art der Application	Erfolg der Impfung auf Meerschweinchen
1 Tag	445	0,05	subcutan	† 11. Tag
1 Tag	601	1 %	intraperiton.	† 18. Stunde.
1 Tag	561	0,05	intraperiton.	lebt weiter
1 Tag	609	0,2	intraperiton.	† 30. Stunde
1 Tag	628	0,1	subcutan	† 36. Stunde
1 Tag	527	0,5	subcutan	† 28. Stunde
1 Tag	530	0,05	Schenkel	† 56. Stunde
1 Tag	?	0,3	Schenkel	† 20. Stunde
4 Tage	?	0,2	Schenkel	† 48. Stunde
1 Tag	470	0.05	subcutan	† 30. Stunde
1 Tag	450	0.3	subcutan	† 28. Stunde

		Impfung
14	Tab. Nr. 92. Brunegger, Erwin, $2^1/_2$ Jahre, wegen Prurigo aufgenommen, erkrankt am 27. März 1893 an Masern, nach Ablauf derselben an bellendem Husten, Athemnoth, Fieber und Albuminurie. Am 9. April Tracheotomie. Membranen in Rachen und Trachea. Am 10. April Exitus.	9. April 1893. Membran aus Rachen
15	Tab. Nr. 25, Sassenberg, Anton, 5 Jahre, am 2. März 1893 erkrankt mit Halsweh, Fieber, Mattigkeit. Am 9. März mit fibrinösen Membranen auf Tonsillen und Uvula aufgenommen. Kein Fieber, kein Eiweiß. Unter antiseptischer Behandlung gehen die Beläge rasch zurück.	10. März 1893.
16	Tab. Nr. 82, Lainz, 4 Jahre, erkrankt am 17. April 1893 an Masern. Am 22. April Schwellung der Lider, blutigseröser Ausfluss, zarte Beläge auf den Tonsillen. Fieber. Dauer der Erkrankung 7 Tage.	25. April v. Rachen 27. April v. Rachen und Conjunctiva
17	Tab. Nr. 88, Görner, 16 Monate, erkrankt am 19. April 1893 an Masern, am 29. April Athemnoth, kein Belag in Rachen, Tracheotomie, 8 Tage später Exitus.	30. April a. Rachen.
18	Tab. Nr. 89, Kociber, 14 Monate, erkrankt am 28. April 1893 an Masern; am 7. Mai Fieber, Schwerathmigkeit, Rachen frei von Belag. Tracheotomie. Andauernd remittierendes Fieber. Pneumonie. Exitus am 17. Mai 1893.	30. April a. Rachen.
19	Tab. Nr. 63, Rumpler, $1^3/_4$ Jahre, erkrankt am 2. Juni 1893 mit Larynxstenose, auf den Tonsillen wenig ausgedehnte Beläge. Tracheotomie. Albuminurie. Kanüle entfernt nach 6 Tagen.	5. Juni a. Rachen.
20	Tab. Nr. 64, Hummel, $4^1/_2$ Jahre, erkrankt am 16. Juni 1893 mit Rachendiphtherie. Tracheotomie. 18. Juni. Tod an absteigendem Croup 21. Juni.	18. Juni a. Rachen.

Alter der Bouilloncultur	Gewicht des Thieres	Injicierte Flüssigkeit in Proc. des Körpergew.	Art der Application	Erfolg der Impfung auf Meerschweinchen
1 Tag	545	0,025	subcutan	† 23. Tag
1 Tag	344	0,05	subcutan	† $4^1/_2$ Tag
1 Tag	633	0.1	subcutan	† 48. Stunde
1 Tag	838	0,1%	subcutan	† 60. Stunde
1 Tag	810	0.1	subcutan	† 68. Stunde
1 Tag	295	0,05	subcutan	† 60. Stunde
1 Tag	555	0,05	subcutan	† 60. Stunde
4 Tage	620	0.05	subcutan	bleibt am Leben
1 Tag	313	0,03	subcutan	Infiltrat später †
1 Tag	267	0,05	subcutan	† 48. Stunde
1 Tag	403	0,05	subcutan	bleibt am Leben
1 Tag	695	0,2	subcutan	† 4. Tag
3 Monate schwach sauer reagierend	520	0,05	subcutan	bleibt am Leben
3 Monate	917	0,9	subcutan	† 8. Woche Hepatisation der Lunge

		Impfung
21	Tab. Nr. 65, Posch, $3^1/_2$ Jahre alt, erkrankt am 22. September 1893 mit Belägen auf den Tonsillen, die auf den Larynx übergreifen, Tracheotomie. Auf der excitierten Wange findet sich ein ausgedehnter dicker fibrinöser Belag, in welchem Diphtheriestäbchen enthalten sind. Beläge sind durch 15 Tage sichtbar.	29. September 1893 aus Rachen.
22	Tab. Nr. 27, Worinz, $2^1/_2$ Jahre, erkrankt am 8. October 1893 mit geringen Fieber und confluierenden Belägen im Rachen. Dieselben bilden sich sehr langsam zurück. Dauer 22 Tage.	15. October 1893 aus Rachen.
23	Tab. Nr. 28, Fasch Ph., 2 Jahre, erkrankt am 14. October 1893. Leicht ablösbare, dicke Membranen auf beiden Tonsillen. Hintere Rachenwand und Rückfläche der Uvula. Sie bleiben auf den Rachen beschränkt. Anfangs Fieber, starke Albuminurie. Herzschwäche, Exanthem. Bestand der Beläge durch 14 Tage.	16. October 1893 aus Rachen.
24	Tab. Nr. 29, Majer J., $2^1/_2$ Jahre, erkrankt am 31. October mit confluierenden Belägen auf beiden Tonsillen, kein Fieber, keine Albuminurie. Dauer 23 Tage.	3. November 1893 aus Rachen.
25	Tab. Nr. 66, Ribnicker L., 10 Monate, erkrankt am 3. November 1893 mit Rachen-,Nasendiphtherie. Larynxstenose. Tracheotomie. Beläge durch 11 Tage im Rachen sichtbar.	6. November 1893 aus Rachen.
26	Tab. nicht angeführt. Ribnicker J., $4^3/_4$ Jahre, Bruder der vorigen, erkrankt am 9. November 1893 wird mit Athemnoth und disseminierten Belägen im Rachen ins Spital aufgenommen. Intubation. Obgleich die Beläge im Rachen zurückgehen, kommt es zu Ansteigen der Temperatur (Pneumonie). Albuminurie, neuerliche Athemnoth, weshalb am 17. Nov. tracheotomiert wird. Exitus 18. November.	8. November 1893 aus Rachen.

Alter der Bouilloncultur	Gewicht des Thieres	Injicierte Flüssigkeit in Proc. des Körpergew.	Art der Application	Erfolg der Impfung auf Meerschweinchen
1 Tag	625	0,02	subcutan	bleibt am Leben
1 Tag	582	0,04	subcutan	bleibt am Leben
1 Tag	712	0,05	subcutan	Hautnekrose † nach 6 Wochen
1 Tag	697	0,1	subcutan	Hautnekrose † nach 6 Wochen
1 Tag	708	0,5	subcutan	† $4^1/_2$ Tag
1 Tag	312	0,05	subcutan	† 3. Tag
1 Tag	387	0,025	subcutan	† 5. Woche
1 Tag	444	0,1	subcutan	locale Nekrose † 20. Tag
1 Tag	446	0,1	subcutan	locale Nekrose † 2 Monate
1 Tag	712	0,5	subcutan	† $4^1/_2$. Tag.
1 Tag	460	0,5	subcutan	† 12. Tag
1 Tag	338	0,5	subcutan	† 6. Tag
1 Tag	340	0,1	subcutan	† 6. Woche
1 Tag	362	0,5	subcutan	† 36. Stunde
1 Tag	273	0,05	subcutan	† 8. Woche
1 Tag	242	0,1	subcutan	† 60. Stunde

		Impfung
27	Tab. Nr. 30, Müller M., $7^1/_2$ Jahre, erkrankt am 15. November. Schmierige Beläge auf der rechten, disseminierte Flecke auf der linken Tonsille. Desinfection des Rachens, keine Albuminurie. Membranen bis zum 8. Krankheitstage völlig geschwunden.	17. November aus Rachen.
28	Tab. Nr. 31, Müller Ferd., 18 Monate, erkrankt am 16. November mit geringem Fieber und Ausfluss aus der Nase, sowie Belägen im Rachen, die bis zum 26. November (10. Krankheitstag) schwinden. Mäßige Albuminurie.	19. November aus Rachen.
29	Tab. Nr. 69, Müller Josef. $3^1/_2$ Jahre, erkrankt am 13. November 1893 mit speckigen Belägen auf den Tonsillen, Tracheotomie am 17. November. Fieber, hochgradige Albuminurie. Canüle entfernt am 30. November.	19. November aus Rachen.
30	Tab. Nr. 70, Fromm, 7 Jahre, erkrankt am 15. Nov. mit Croup, Tracheotomie. Erst später zeigen sich disseminierte Stippchen auf den Tonsillen. Fieber, Albuminurie.	28. November aus Trachea.
31	Tab. Nr. 68, Oscinigg, $2^3/_4$ Jahre, erkrankt am 24. November mit bellendem Husten. Athemnoth. Am 27. November Tracheotomie. Beläge von geringer Ausdehnung auf den Tonsillen. Albuminurie. Fieber, Pneumonie. Exitus 29. November.	29. November aus Rachen.

Alter der Bouilloncultur	Gewicht des Thieres	Injicierte Flüssigkeit in Proc. des Körpergew.	Art der Application	Erfolg der Impfung auf Meerschweinchen
1 Tag	289	0.05	subcutan	† 5. Tag
1 Tag	248	0,1	subcutan	† 4. Tag
1 Tag	470	0,05	subcutan	† 16. Tag
1 Tag	420	0,1	subcutan	† 8. Tag
1 Tag	228	0.05	subcutan	† 3. Tag
1 Tag	515	0,05	subcutan	Infiltrat † 15. Tag
1 Tag	355	0,1	subcutan	† 5. Tag
1 Tag	497	0.05	subcutan	bleibt am Leben
10 Tage	247	0,1	subcutan	† 36. Stunde

Dazu kommen noch einige Fälle, die während der Fertigstellung bakteriologischen Untersuchungen wurden mit Ausnahme von Nr. 32 der Klinik, im Laboratorium des Herrn Professer Klemensiewicz

		Impfung
32	Piatek Marie, 2 Jahre alt, erkrankt am 11. Jänner 1894 mit disseminierten Belägen auf beiden Tonsillen, dieselben schwinden und kommen wieder, während stets reichlich Diphteriebacillen auf der Schleimhaut nachweisbar sind. Nur am ersten Tage 38,5°, sonst fieberlos, keine Albuminurie, Spraybehandlung, rasches Schwinden der Beläge. Patient geheilt entlassen 9. Februar.	Wiederholte Impfungen aus Rachen, zuletzt am 31. Jänner, von verschiedenen Colonien.
33	Oswald Anna, 10 Jahre, erkrankt am 22. Februar mit Rachen-, dann mit Kehlkopfdiphtherie, kommt am 26. Februar mit disseminierten Belägen und Athemnoth ins Spital. Tracheotomie. Die Temperatur durch 2 Tage bis 38,5°, dann fieberlos, kein Eiweiß. Entfernung der Canüle am 9. März, geheilt entlassen am 18. März.	27. Februar aus Rachen.
35	Fromm Johann, 7 Jahre. Ende vorigen Jahres wegen Diphtherie tracheotomiert (Nr. 30), inficierte sich von seiner vor 4 Tagen an Diphtherie erkrankten Schwester von Neuem, hat seit 1. März Beläge im Rachen, streifige, dicke, weiße, erhabene Membranen, zwei auf der hinteren Rachenwand, eine von der Spitze der kaum geschwellten Tonsille auf die Gaumenbögen übergreifend. Dieselben schwinden ohne Behandlung bis zum 10. März, kein Fieber, keine Albuminurie.	4. März a. Rachen.
34	Fromm Mathilde, 10 Jahre, erkrankt am 26. Februar mit Belägen im Rachen, rauhem bellenden Husten, kommt mit confluierenden streifigen Membranen auf den Tonsillen und hinteren Rachenwand am 4. März ins Spital, wo am 5. März die Tracheotomie ausgeführt werden muss. Canüle entfernt am 11. März. Temperatur vom Tag der Operation an abfallend, starker Eiweißgehalt.	7. März a. Rachen.

dieser Arbeit im Laufe des Jahres 1894 zur Beobachtung kamen. Die und 35 von Herrn Dr. Bernheim aus Zürich, derzeit Volontär an ausgeführt.

Alter der Bouilloncultur	Gewicht des Thieres	Injicierte Flüssigkeit in Proc. des Körpergew.	Art der Application	Erfolg der Impfung auf Meerschweinchen
1 Tag	380	0,05	subcutan	† $1^1/_2$. Tag
1 Tag	325	0,05	subcutan	† 18. Stunde
1 Tag	367	0,05	subcutan	† $2^1/_2$. Tag
1 Tag	312	0,05	subcutan	† 24. Stunde
1 Tag	365	0,05	subcutan	Infiltrat bleibt am Leben
1 Tag	450	0,1	subcutan	† 60. Stunde
1 Tag	581	0,05	subcutan	† $2^1/_2$. Tag
1 Tag	360	0,05	subcutan	† $3^1/_2$. Tag
1 Tag	355	0,05	subcutan	Infiltrat bleibt am Leben
1 Tag	395	0,1	subcutan	† 6. Tag
1 Tag	485	0,05	subcutan	Hautnekrose
1 Tag	244	0,05	subcutan	bleiben am Leben

		Impfung
36	Stuiszer M., 5 Jahre, erkrankt am 12. März mit Fieber und Athemnoth, wird am 16. März in hochgradigster Athemnoth überbracht und sofort tracheotomiert: theils confluierende, theils disseminierte Beläge im Rachen. Canüle entfernt am 24. März. Temperatur in dieser Zeit von 40° auf 38,2° langsam absinkend. Das Kind erliegt 10 Tage später an einer ausgedehnten Pneumonie. Geringe Albuminurie.	19. März a. Rachen.
37	Olbel Marie, $5^1/_2$ Jahre, soll am 16. März erkrankt sein, kommt am 23. März mit hochgradigster Dyspnoë ins Spital, wo es sofort tracheotomiert wird. Confluierende Beläge auf der hinteren Rachenwand. Temperatur 38,6° sinkt nach 3 Tagen auf normal. Geringer Eiweißgehalt des Urins. Canüle entfernt am 27. März.	25. März a. Rachen.
38	Endt Josefine, 7 Jahre, vor 2 Tagen (?) erkrankt, kommt am 9. April ins Spital. Stinkender Foetor ex ore. Tonsillen bis zur Berührung geschwellt, mit dicken, zum Theil schwärzlich verfärbten Belägen bedeckt, Schleimhaut darunter mit Blutungen durchsetzt. Blutigseröser Ausfluss aus der Nase. Kind verfallen, somnolent. Temperatur um 39°, starker Eiweißgehalt des Harns. Exitus 13. April.	10. April a. Rachen.
39	Sauser Julianne, $4^1/_2$ Jahre, soll seit 14 Tagen Schmerzen und Jucken an den Genitalien haben. Bei der Aufnahme am 7. April findet man die Labien stark geschwellt mit missfärbigen, grauen Belägen bedeckt, in der Umgebung runde, wahrscheinlich von Herpesbläschen herrührende Substanzverluste mit weißen Auflagerungen auf beiden Tonsillen und hinterer Rachenwand confluierende weiße Membranen. Temperatur nur zeitweise 38° überschreitend, kein Eiweiß, unter entsprechender Behandlung tritt bis 25. April Heilung ein.	8. April a. Rachen. von Vulva
40	Grasmuck Robert, $6^1/_2$ Jahre, erkrankt am 30. März mit laryngostenotischen Erscheinungen, wird nach vorgängiger Intubation am 4. April tracheotomiert. Confluierende Beläge im Rachen. Temperatur von 40° in 5 Tagen auf normal absinkend, geringe Albuminurie. Canüle entfernt am 8. April, geheilt entlassen 21. April.	5. April a. Rachen.

Alter der Bouilloncultur	Gewicht des Thieres	Injicierte Flüssigkeit in Proc. des Körpergew.	Art der Application	Erfolg der Impfung auf Meerschweinchen
1 Tag	261	0,05%	subcutan	† 3½. Tag
1 Tag	470	0,1	subcutan	† 26. Stunde
1 Tag	472	0,05	subcutan	† 6. Tag
1 Tag	582	0,05	subcutan	† 10. Tag
1 Tag	324	0,1	subcutan	† 1. Tag
1 Tag	470	0,1	subcutan	† 1½. Tag
1 Tag	400	0,05%	subcutan	bleibt am Leben Oedem d. Impfstelle.

Die Unterschiede, welche die aus den einzelnen Fällen erhaltenen Culturen bezüglich ihrer Virulenz aufweisen, sind recht erhebliche. Jedoch genügte die Dosis von höchstens 0·5% des Körpergewichtes = ca. 1·5 cm^3 für ein mittleres Meerschweinchen, um in allen Fällen die specifisch-pathogenen Wirkungen der Krankheitserreger zur Anschauung zu bringen. Es ist mir, wie ich dies bereits an anderer Stelle hervorgehoben, kein Fall vorgekommen, in welchem die aus den Membranen gezüchteten und morphologisch wie culturell mit den Löffler'schen Stäbchen übereinstimmenden Bacillen ihrer Virulenz völlig beraubt erschienen. Die Unterschiede im Grade der Virulenz traten zumeist erst dadurch hervor, dass ich sehr viel kleinere Dosen der Bouilloncultur verwendete, als beispielsweise Roux und Yersin, welche bei ihren Versuchen nicht unter 0·5—1·0 cm^3 etwa 0·3% des Körpergewichtes entsprechend pro Thier injicierten. Eine scharfe Grenze zwischen den schwach und den hoch virulenten Bacillen war nicht zu finden; es fanden sich alle Uebergänge zwischen solchen, welche schon bei Injection von 0·03% der Bouilloncultur die Thiere an acuter Diphtherie tödteten und solchen, bei denen erst 0·5% eine Hautnekrose oder die chronisch verlaufende Intoxication hervorrief. Ich betone noch, dass es sich um die „native" Virulenz handelt, wie sie den unmittelbar aus dem Körper gezüchteten Bacillen zukommt. Will man der Uebersichtlichkeit halber verschiedene Grade von Virulenz unterscheiden, so würde ich als schwach virulent jene Culturen bezeichnen, deren 24stündige Bouilloncultur Meerschweinchen, in Mengen von 0·25—0·5 ihres Körpergewichtes injiciert, den Tod innerhalb von 4 Tagen nicht hervorzurufen vermag; als hochvirulent jene, von deren Injection in der Dosis bis zu 0·05% des Körpergewichtes die Thiere, d. i. 0·1—0·3 cm^3, unter den Erscheinungen der acuten Diphtherie erliegen; als solche von mittlerer Virulenz diejenigen, welche zwischen diesen beiden Extremen stehen. Die Menge von 0·1—0·3 cm^3 ist allerdings fast das Zehnfache derjenigen Dosis, mittels welcher Behring und Wernicke ausgewachsene Meerschweinchen mit Sicherheit tödteten; sie ist auch nach meinen Untersuchungen ein Mehrfaches der überhaupt noch tödtlichen Dosis unserer Culturen. Das Festhalten an derselben hat sich mir aber für die praktischen Ziele, welche ich bei der Virulenzbestimmung verfolgt, als zweckmässig erwiesen. Sie stimmt auch mit den sonst in der Literatur vorhandenen Angaben gut überein. So genügen nach Boër 0·2—0·25 cm^3, um den Tod der Meerchweinchen in 30 Stunden herbeizuführen. Nach Aronson gibt es Diphtheriebacillen, von welchen erst 1—2 cm^3 andere, von denen schon 0·06—0·08 cm^3 circa 300 gr schwere Meerschweinchen zu tödten vermögen. Es stimmen die Angaben wenigstens bezüglich der höheren Werte gut mit meinen

eigenen Resultaten überein; dagegen scheinen so hoch virulente Bacillen, wie sie der letzteren Angabe entsprechen, loco Graz sehr viel seltener vorzukommen. Damit stimmt auch der im ganzen mildere Verlauf überein, welchen die Diphtherie nach meinen über 4 Jahre sich erstreckenden Erfahrungen in Graz zu nehmen pflegt.

Um zunächst die Bedeutung des Virulenzgrades für die hier mitgetheilten Fälle festzustellen, theile ich dieselben nach ihrem klinischen Verlaufe in leichte, mittelschwere und schwere. Zu den leichten zähle ich diejenigen, welche, abgesehen von geringer und rasch vorübergehender Temperatursteigerung, nur locale Veränderungen in den Rachenorganen, weder Laryngostenose noch Albuminurie hervorrufen. Als mittelschwere Fälle bezeichne ich die mit mehr weniger hohem Fieber, langsamem oder beschränktem Fortschreiten auf den Schleimhäuten, Albuminurie etc. einhergehenden; als schwere diejenigen, welche durch schwere toxische Symptome, eine rasche Ausbreitung der Membranen auf den Schleimhäuten oder auch das Überwiegen septischer Erscheinungen oder anderer Complicationen charakterisiert sind.

I. Leicht verlaufende Diphtherien.

Nr. 2.	Gastrager	Bacillen	von	geringer	Virulenz
„ 4.	Sorger	„	„	„	„
„ 7.	Sch. Felix	„	„	hoher (?)	„
„ 15.	Sassenberg	„	„	mittlerer	„
„ 16.	Lainz	„	„	hoher	„
„ 22.	Worinz	„	„	„	„
„ 24.	Majer	„	„	mittlerer	„
„ 27.	Müller Martha	„	„	„	„
„ 32.	Piatek Marie	„	„	„	„
„ 35.	Fromm Johann	„	„	„	„
„ 39.	Sausser Julianne	„	„	„	„

II. Fälle mit mittelschwerem Verlaufe.

Nr. 1.	Buchm.	Bacillen	von	hoher	Virulenz
„ 3.	Gärtner	„	„	mittlerer (?)	„
„ 5.	v. Sch, O Tracheotomie	„	„	„	„
„ 8.	Popesch, Tracheotomie mittlerer	„	„	„	„
„ 11.	Hosch, Tracheotomie	„	„	„	„
„ 13.	Picha, Tracheotomie	„	„	hoher	„
„ 18.	Kociber, Tracheotomie, Pneumonie †	„	„	mittlerer	„
„ 19.	Rumpler, Tracheotomie	„	„	hoher	„
„ 21.	Posch, Tracheotomie	„	„	mittlerer	„
„ 23.	Fasch	„	„	„	„
„ 25.	Ribnicker L., Tracheotomie	„	„	„	„
„ 26.	Ribnicker J., Tracheotomie, Pneumonie †	„	„	„	„
„ 28.	Müller Ferd.	„	„	„	„

Nr. 33. Oswald Anna	Bacillen	von	hoher	Virulenz
„ 34. Fromm Mathilde	„	„	geringer	„
„ 36. Stuisser Marie † an Pneumonie	„	„	hoher	„
„ 37. Olbel Marie	„	„	mittlerer (?)	„
„ 40. Grasmuck Robert	„	„	geringer	„

III. Fälle mit schwerem Verlaufe.

Nr. 6. v. Schl. Lisi: Intubation, absteig. Croup, †	Bacillen	von	hoher	Virulenz
„ 12. Kobenz, Tracheotomie, Herzlähmung † . .	„	„	„	„
„ 14. Brunegger (n. Masern): Tracheotomie, absteig. Croup †	„	„	„	„
„ 20. Hummel: Tracheotomie, absteig. Croup. †	„	„	mittlerer	„
„ 29. Müller Josef. Tracheotomie	„	„	hoher	„
„ 30. Fromm, Tracheotomie	„	„	mittlerer	„
„ 31. Oscinigg, Tracheotomie, Pneumonie † . .	„	„	„	„

Compliciert mit Sepsis:

Nr. 9. Larisegger †	Bacillen	von	hoher	Virulenz
„ 17. Görner (nach Masern) Tracheotomie † . .	„	„	„	„
„ 38. Endt Josefine †	„	„	mittlerer	„

Es lässt sich bei Durchsicht dieser Tabellen eine gewisse Parallelität zwischen der Schwere der Erkrankung und der Virulenz der Bacillen nicht verkennen. Die schwach virulenten Bacillen werden ausschließlich nur bei den leichtesten Erkrankungen, die hoch virulenten am häufigsten bei den schweren tödtlichen Erkrankungen gefunden. In der Gruppe der mittelschweren Fälle überwiegen die mit mittlerer Virulenz ausgestatteten Bacillen. In diesem Sinne kann ich also der Angabe von Roux und Yersin beipflichten, dass schwach virulente Bacillen nur leicht verlaufende Erkrankungen hervorzurufen vermögen und dass, sonst gleiche Verhältnisse vorausgesetzt, das Auftreten schwerer toxischer Symptome an die Anwesenheit stärker virulenter Bacillen gebunden ist. Indes wäre es ganz unrichtig, aus dem leichten Verlaufe eines Falles auf die geringe Virulenz der Bacillen zu schließen. Vielmehr zeigt sich, dass bei der größeren Zahl der leicht verlaufenden Fälle von Bacillen mittlerem und selbst hohem Virulenzgrade vorhanden sind; der leichte klinische Verlauf kann also nicht nur dadurch bedingt sein, dass die Bacillen nicht imstande sind, toxische Stoffe zu producieren, sondern ebenso wie der schwere Verlauf bei schwach virulenten Bacillen abhängig sein von der Reaction des Organismus. Diese ist, wie später noch ausführlicher dargelegt werden soll, bestimmend nicht nur für den Eintritt, sondern auch für den klinischen Verlauf des Einzelfalles.[193]

Der Umstand, dass auch bei leichten Erkrankungen nicht selten hoch virulente Bacillen vorhanden sein können, erklärt die auf den ersten

Blick überraschende Beobachtung, dass von leicht verlaufenden, ja völlig unbemerkten diphtherischen Erkrankungen durch Ansteckung bei anderen schwere und schwerste Infectionen hervorgerufen werden können. Man ist nicht genöthigt anzunehmen, dass bei der Uebertragung auf den neuen Wirt eine Steigerung der Virulenz der Bacillen eingetreten sei. Auch das umgekehrte Verhalten, dass nämlich durch Infection von einem schweren Falle eine leicht verlaufende Erkrankung mit hoch virulenten Bacillen entsteht, wird beobachtet und ist in unserer Tabelle durch ein Beispiel vertreten. Von den schwer verlaufenden Fällen 5 und 6 stammt der ganz leicht verlaufende Fall 7, dessen Bacillen sich als hoch virulent erweisen.

Es zeigt dieses Beispiel, dass die aus derselben Quelle stammenden Bacillen die Tendenz zeigen, ihren Virulenzgrad beizubehalten, gleichviel ob die Erkrankung, welche sie hervorrufen, leichter oder schwerer Natur ist. Indes bedarf die Frage, ob bei der directen oder indirecten Uebertragung der Bacillen Schwankungen in der Virulenz auftreten und welchen Einfluss dieselben auf den klinischen Verlauf haben, dringend weiterer Aufklärung.

Dagegen scheint mir der Grad der Virulenz, sowie gewisse individuelle Verschiedenheiten in den pathogenen Eigenschaften der Bacillen nicht ohne Einfluss zu sein auf den Charakter der Epidemie. Da wo unter einer Anzahl von Culturen, die aus verschiedenen Fällen einer Epidemie gezüchtet, die hohen Virulenzgrade fehlen, wo das numerische Verhältnis der mit mittlerer Virulenz ausgestatteten Bacillen ein so überwiegendes ist, wie in den oben angeführten Beispielen, kann man wohl von einem milden Charakter der Epidemie sprechen.

Es kann dies beispielsweise von der zu Anfang des Jahres 1894 herrschenden Epidemie gesagt werden. Die Mortalität derselben war eine ungewöhnlich geringe, die Dauer der Einzelerkrankung dagegen eine sehr lange; in einigen Fällen wurde im Laufe derselben ein Recidivieren der Membranen im Rachen beobachtet. Die Virulenz der Bacillen erwies sich in den untersuchten Fällen als eine sehr geringe. So wie hier der auffällig chronische Verlauf, so mögen in anderen Epidemien andere Besonderheiten des klinischen Bildes: das gehäufte Auftreten von Lähmungen, besonders schwere Herz-, Nierenerscheinungen etc. auf individuelle Rasseneigenthümlichkeiten der Bacillen einer Abstammung zurückzuführen sein.

Selbstverständlich sind diese pathogenen Eigenschaften der Bacillen nicht allein maßgebend für den genius epidemicus; derselbe wird auch von anderen Factoren, der Misch-, resp. Secundärinfection, örtlicher und zeitlicher Disposition etc. beeinflusst. Nur da, wo diese ohne Bedeutung

oder gleich gelagert sind, kommt der Einfluss des Virulenzgrades rein zum Ausdruck. Der zahlenmäßige Ausdruck derselben, wie er im Vorstehenden versucht wurde, kann, wenn einmal weitere in gleichem Sinne gesammelte Angaben vorliegen, dazu dienen, einen wichtigen den Charakter der Epidemie mitbestimmenden Factor auszudrücken. Für die Prognose des Einzelfalles wird man nur insoweit sie verwerten können, als die sehr herabgesetzte Virulenz der Bacillen eines uncomplicierten Falles auch einen leichten und günstigen Verlauf erwarten lässt.

Schwinden der Virulenz der Bacillen im Verlaufe einer günstig ausgehenden Erkrankung. Die diesbezüglichen Beobachtungen von Roux und Yersin sind an früherer Stelle ausführlich wiedergegeben und es kann darnach keinem Zweifel unterliegen, dass in den von ihnen untersuchten Fällen wirklich nicht oder schwach virulente Bacillen an die Stelle der anfänglich vorhandenen virulenten getreten sind. Die große Bedeutung dieser Beobachtung liegt darin, dass durch dieses Verhalten das Schwinden der Krankheitssymptome und der Heilungsvorgang in der einfachsten und verständlichsten Weise erklärt werden könnte. Allein es scheint, als ob dasselbe keineswegs von allgemeiner Giltigkeit wäre. Kein einziger der zahlreichen Autoren über die Diphtherie thut eines ähnlichen Verhaltens Erwähnung und wenn auch keiner derselben so eingehende Untersuchungen angestellt hat, wie die französischen Forscher, so hätte doch unter den in den späteren Krankheitsstadien isolierten Colonien ein gewisser Procentsatz von nicht virulenten gefunden werden müssen. Es ist aber eher das Gegentheil der Fall. Ich glaube selbst als der erste auf die Constanz der Virulenz im Laufe der Erkrankung und die Bedeutung, welche diesem Verhalten für unsere Auffassung von dem Heilungsvorgange zukommt, hingewiesen zu haben:[60]

„Münch Georg, 6 Jahre alt, erkrankt am 25. Oct. 1889 und trat am 27. Oct. wegen Rachendiphtherie ins Spital ein. Der gut genährte, sonst gesunde Knabe zeigt auf beiden Tonsillen scharf abgesetzte, membranöse weiße Beläge. Temperatur beim Eintritt 40·3°, sinkt im Laufe von 3 Tagen auf normal. Urin zeigt höchstens vorübergehend Spuren von Eiweiß. Submaxillare Lymphdrüsen rechterseits geschwollen.

Am 29. October findet sich der Belag nur noch in den oberen Theilen beider Tonsillen.

31. October. Membranen auf den Tonsillen bis auf Reste im Innern der Lakunen abgestoßen.

3. November. Seit gestern sind Beläge völlig geschwunden, nur noch Röthung und Schwellung der Schleimhaut.

5. November. Nur noch fleckige Röthung der Schleimhaut.

8. November. Rachenschleimhaut normal, Patient geheilt entlassen.

Impfungen am 29. und 31. October und am 3. November (nach Schwund der Membranen) ergaben Diphtheriebacillencolonien in abnehmender Menge, außerdem Streptococcen.

In den Impfungen am 3. und 5. November wurden nur Streptococcen gefunden

Um die Frage zu entscheiden, ob vielleicht im Laufe der Erkrankung eine Abnahme der Virulenz und dadurch eine Heilung des Localprocesses herbeigeführt wird, wurde mit den am 29. October, am 31. October und am 3. November erhaltenen Diphtheriereinculturen je ein Meerschweinchen unter möglichst gleichen Bedingungen inficiert. Je $1^1/_2$ *cm*^{3} einer 48 Stunden alten Bouilloncultur wurden den Thieren intraperitoneal eingespritzt. Sämmtliche Thiere wurden am Tage nach dem Eingriff todt im Stalle gefunden. Das Peritoneum war lebhaft injiciert, stellenweise hämorrhagisch, ebenso die Dünndarmschlingen. Im Bauchfellsack nur wenig seröse Flüssigkeit, in welche Löfflerbacillen noch mikroskopisch nachweisbar sind. In beiden Pleurahöhlen geringe Mengen serösblutigen Exsudates, Lungen stellenweise dunkelroth hepatisiert.

Ein viertes Meerschweinchen wurde mit einer Blutserumcultur, von einer anderen Colonie der zweiten Impfung stammend, intramuskulär am Schenkel geimpft, erlag am dritten Tage nachher mit typischem Befund." Eine Abnahme des Virulenzgrades der Culturen im Verlaufe dieser in Heilung ausgehenden Erkrankung war demnach nicht bemerkbar.

Nachdem im Herbste des folgenden Jahres die widersprechenden Angaben von Roux und Yersin bekannt wurden, habe ich mein specielles Augenmerk auf diesen Punkt gerichtet und wiederholt Gelegenheit gehabt, Diphtheriebacillen, die 12 und mehr Tage nach Schwund der Membranen von der Rachenschleimhaut gezüchtet worden waren, auf ihre Virulenz zu prüfen und mit den aus den frischen Membranen desselben Falles isolierten zu vergleichen, ohne dass ich in der Lage war, einen Unterschied in der Virulenz zu constatieren. (Vergl. Fall 3, 4, 5, 32 der vorigen Tabelle.

Indes muss ich zugeben, dass unter Umständen, die gleichzeitig aus verschiedenen Colonien desselben Falles isolierten Bacillen nicht ganz übereinstimmende Resultate bezüglich der Virulenzbestimmung ergaben, sei es, dass hier Ungenauigkeiten der Methodik vorliegen, sei es, dass wirklich stärker und schwächer virulente Bacillen nebeneinander vorhanden sind. Niemals jedoch konnte ich eine gleichmäßig fortschreitende Abnahme der Virulenz oder einen Ersatz der virulenten durch nicht virulente Bacillen, wie sie von Roux beschrieben, beobachten.

Uebrigens geht auch aus den eigenen Angaben von Roux und Yersin über das Vorkommen von virulenten Diphtheriebacillen nach Schwund der Membranen hervor, dass die Abschwächung der Diphtheriebacillen in den günstig verlaufenden Fällen keineswegs immer vorhanden ist. Wenigstens erwähnen sie in den Beschreibungen derjenigen Fälle, wo sie die virulenten Diphtheriebacillen 11 und 14 Tage nach Schwund der Membranen gefunden, nicht des Umstandes, dass gleichzeitig oder später nicht virulente Diphtheriebaillen vorhanden gewesen seien.

Ebensowenig geschieht dies von Löffler in dem auf dem Berliner Congress 1890 erwähnten Falle, bei welchem die Bacillen im ganzen 4 Wochen, davon 3 Wochen nach Schwund des Fiebers, in infectionstüchtigem Zustande in Rachen des Patienten vorhanden waren [138]. Die eingehendsten Mittheilungen in dieser Hinsicht verdanken wir Tobiesen [139] der durch seine am Blegdamshospital in Kopenhagen angestellten Untersuchungen nachwies, dass fast bei der Hälfte der Personen, die als geheilt aus der Diphtherieabtheilung entlassen werden, noch Diphtheriebacillen, und zwar in vollvirulentem Zustande auf der Rachenschleimhaut vorhanden sind. Von 19 geprüften Culturen tödteten 16 die Meerschweinchen bei subcutaner Injection von 1 cm^3 innerhalb 24—50 Stunden. Nur bei 3 Thieren kam es zur Bildung von Hautnekrosen, von denen eines genas. Die Virulenzverhältnisse gestalten sich also, soweit eine Vergleichung möglich, nicht anders als bei den im acuten Stadium der Diphtherie untersuchten Fällen. Auch Tobiesen erwähnt an keiner Stelle, dass er neben oder nach den virulenten Colonien auch nicht virulente angetroffen hat.

Wir müssen also, glaube ich, daran festhalten, dass für gewöhnlich die Virulenz der Diphtheriebacillen im Laufe einer und derselben Erkrankung keine merkbare Abschwächung erleidet und dass die widersprechenden Angaben von Roux und Yersin als Ausnahmen, die vielleicht durch besondere locale Verhältnisse hervorgerufen, zu betrachten sind.

Wenn ich so die Abschwächung der Virulenz der Bacillen als eine constante und gesetzmäßige Erscheinung im Verlaufe einer günstig ausgehenden Erkrankung und den causalen Zusammenhang derselben mit dem Schwinden der Krankheitssymptome leugne, so stelle ich damit keineswegs in Abrede, dass nicht im Rachen und auf den Schleimhäuten eine Abschwächung und selbstverständlich auch eine Erhöhung der Virulenz des Diphtheriebacillus statthaben könne. Nachdem es gelingt, diese Schwankungen auf experimentellem Wege hervorzubringen, ist kein Grund ersichtlich, weshalb nicht dasselbe auch bei der Cultur auf den menschlichen Körper möglich sein sollte. Nur wird man dabei im Auge halten müssen, dass es eines der am meisten charakteristischen Merkmale der Diphtheriebacillen ist, seine Virulenz trotz so ungünstiger Verhältnisse, wie es die lange fortgesetzte Züchtung auf künstlichen Nährböden ist, unverändert beizubehalten und dass Roux und Yersin es für eine der schwierigsten experimentellen Aufgaben erklären, dieselbe durch Einwirkung äußerer Schädlichkeiten sicher und dauernd herabzusetzen. In dieser Hinsicht besteht eher ein Gegensatz als eine Uebereinstimmung mit denjenigen pathogenen Bacterienarten, auf welche sich C. Fränkel als Analoga

beruft: den Pneumococcen, Streptococcen, Bacterium coli etc. Indes kann angesichts der Thatsache, dass verschiedene Virulenzgrade in der Natur vorkommen, kein Zweifel darüber sein, dass Factoren in der Natur thätig sind, welche eine Verstärkung, resp. Abschwächung der Diphtheriebacillen herbeiführen und nachdem außerhalb des menschlichen Körpers kaum die Bedingungen für ihre Vegetation vorhanden sind, ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Aenderung während ihres Aufenthaltes im menschlichen Körper erfolgt. Nach Analogie der bisher bekannten Thatsachen darf man wohl annehmen, dass günstige Ernährungsbedingungen, wie sie durch den Exsudationsprocess an der diphtherisch erkrankten Stelle, häufige Übertragung von Person zu Person etc. die Virulenz der Bacillen steigern, wie ja auch erfahrungsgemäss die Schwere der Einzelfälle mit der Ausbreitung der Epidemie zuzunehmen pflegt. Umgekehrt wird die kümmerliche Entwicklung, welche die Bacillen auf der Schleimhaut und in der Tiefe der Lakunen bei nicht disponierten Personen zeigen, die schädlichen Einflüsse, die von Seite des giftfesten Organismus, sowie der überwuchernden Saprophyten der Rachenhöhle auf dieselben einwirken, wahrscheinlich zu einer Abschwächung der Lebensenergie im allgemeinen und der Virulenz im besonderen führen können.

So spricht Hofmann davon, dass er gelegentlich seiner Controluntersuchungen aus einem Diphtherie- 3 Masern-, 6 Skarlatinafällen, sowie aus 3 gesunden Mundhöhlen einen Bacillus isolierte, der morphologisch wie in der Cultur sich von dem Diphtheriebacillus nicht unterschied, jedoch im Thierversuch sich als vollkommen unschädlich herausstellte. Andere Autoren, wie Beck und C. Fränkel, haben sogar in einer beträchtlichen Zahl von Diphtheriefällen nicht virulente Diphtheriebacillen gefunden, im Gegensatz zu den Resultaten meiner eigenen Untersuchungen. Ich möchte jedoch, insbesonders für die älteren Untersuchungen von Hofmann und Beck, nicht ausschließen, dass es vielleicht doch bei entsprechender Versuchsanordnung möglich gewesen wäre, eine wenn auch im Vergleich zu den anderen Culturen erheblich herabgesetzte Virulenz nachzuweisen. Es ist im Eingang dieses Capitels auseinandergesetzt, wie leicht bei Außerachtlassung anscheinend unbedeutender Momente Täuschungen vorkommen können. Allein auch da, wo bei Befolgung aller Cautelen und Verwendung großer Dosen die Cultur nicht imstande war, die Meerschweinchen zu tödten, ist der Nachweis noch keineswegs erbracht, dass dieselbe wirklich der Virulenz völlig beraubt ist. Die Abnahme der pathogenen Fähigkeiten erfolgt eben ganz allmählich; ebenso wie zwischen dem hochvirulenten Bacillus und demjenigen, der gerade noch imstande ist, ein Meerschweinchen zu tödten, eine continuierliche Reihe von Abstufungen besteht, so wird auch

die Virulenz, wenn sie unter die letztere Grenze gesunken, noch weitere Abstufungen zum völligen Schwunde aufweisen. Dieselben lassen sich allerdings bei der gewöhnlichen Art der Prüfung nicht nachweisen, allein es ist nicht ausgeschlossen, dass man sich mittels anderer Methoden oder auf Umwegen doch noch von ihrem Vorhandensein überzeugen kann, sei es, dass man bei diesen Culturen immunisierende Eigenschaften nachweist, oder dass man die Virulenz der abgeschwächten Bacillen steigert oder endlich die Widerstandsfähigkeit der Versuchsthiere herabsetzt. Als Beispiel für das letztere führe ich folgenden Fall an, dem ich erst in jüngster Zeit begegnet:

L. Fr. 13 Monate alt, wurde wegen eines schwierigen gelbweißen Belages auf der linken Tonsille, der den Rand einer Lakune umzieht, und hohen Fiebers auf die Diphtheriestation verlegt. Die mikroskopische und die am 2. Februar vorgenommene bacteriologische Untersuchung ergab Fehlen von Diphtheriebacillen. Die Temperatur sank ab, stieg aber in den nächsten Tagen wieder, indem sich gleichzeitig die Erscheinungen einer Bronchopneumonie und Aphten auf der Zunge entwickelten. Der Belag auf der Tonsille war am 16. Februar beträchtlich verkleinert, zart. Die mikroskopische und bacteriologische Untersuchung, welch letztere von Dr. Bernheim vorgenommen wurde, ergab Stäbchen im Präparate und mäßige Zahl von Löffler-Bacillencolonien auf dem Blutserum. Schon 3 Tage später waren die Belage geschwunden, am 27. Februar erfolgte der Exitus an Lobularpneumonie, Pharyngitis necroticans und Tuberculosis glandul. lymphat. colli et tracheae.

Die aus dem Falle erhaltenen Culturen entsprachen in morphologischer wie cultureller Beziehung durchaus den echten Diphtheriebacillen; jedoch war die Virulenz so herabgesetzt, dass Injectionen von 0·05, 0·1, 0·5% des Körpergewichtes bei Meerschweinchen keinerlei Reaction hervorriefen, dagegen erlagen in den von Dr. Bernheim angestellten Versuchen diejenigen Thiere, welche mit dem Filtrate gewisser Streptococcenculturen vorgeimpft waren, mit dem typischen Befunde der acuten Diphtherie.

Es hatte sich so, dank einer verfeinerten Methodik, gezeigt, dass die anscheinend nicht virulenten Bacillen doch noch einen Rest der specifischen pathogenen Eigenschaften bewahrt hatten und in ähnlicher Weise wäre dies wohl bei einer Anzahl der kurzweg als „avirulent" bezeichneten Culturen möglich. Ja, man kann die Frage aufwerfen, ob man innerhalb der hier gegebenen Zeiträume überhaupt von einem Verlust der Virulenz im eigentlichen Sinne des Wortes sprechen kann. Sie kann nicht mehr nachweisbar „latent" werden: allein ein solches bis zur völligen Unwirksamkeit im Thierversuch abgeschwächtes Bacterium wird gegenüber gewissen Maßnahmen (Züchtung auf gewissen Nährböden, Passage durch den Körper etc.) immer noch anders verhalten, als ein sonst ähnliches Bacterium, das einer harmlosen Art entstammt. Der Verlust der Virulenz ist nur ein scheinbarer, es handelt sich im Grunde genommen nur um Schwankungen in der Intensität.

Dies vorausgeschickt ist es wohl selbstverständlich, dass ich das Vorkommen sogenannter nicht virulenter Diphtheriebacillen nicht in Abrede stelle und dass der Umstand, dass dieselben nicht mehr imstande, ein Meerschweinchen unter den charakteristischen Erscheinungen zu tödten, kein Grund ist, sie von den Löffler'schen Bacillen zu trennen, vorausgesetzt, dass sie in allen anderen morphologischen wie culturellen Eigenschaften mit denselben übereinstimmen. Ich muss aber im übrigen dabei beharren, dass mir solche Diphtheriebacillen mit nicht nachweisbarer Virulenz nur äußerst selten begegnet sind und dass dieselben auch in Bezug auf ihre vegetativen Functionen den Eindruck von geschwächten Culturen machten, indem ihre Colonien auf Serum und Agar, ihre Vermehrung auf Bouillon weniger üppig waren als sonst. Gerade darin unterscheiden sie sich von den im folgenden Capitel zu besprechenden Pseudo-Diphtheriebacillen.

V. Der Hofmann-Löffler'sche Pseudo-Diphtheriebacillus und verwandte Arten.

Die keilförmige Gestalt, die kolbige Verdickung der Enden, die ungleichmäßige Tingierbarkeit, schließlich das Verhalten der Culturen des Diphtheriebacillus sind so eigenartige Merkmale, dass von der Zeit an, in welcher Löffler die Methoden zu seiner Auffindung und Züchtung angegeben, niemand an der Specifität denselben und der Verschiedenheit von den anderen bis dahin gekannten Bacterienarten zweifeln konnte. Indes dem Diphtheriebacillus fehlt es ebenso wenig wie dem nicht minder charakteristischen Commabacillus an verwandten, ähnlich aussehenden Arten, welche den größten Theil der morphologischen und culturellen Eigenthümlichkeiten mit jenem gemeinsam haben. Freilich begann man denselben erst dann die Aufmerksamkeit zu schenken, als man sich eingehender mit dem Studium und dem Vorkommen des Diphtheriebacillus beschäftigte und die Möglichkeit erkannte, dass durch Verwechslung mit dem letzteren schwere diagnostische Irrthümer entstehen könnten. Man suchte und fand, wenn auch geringfügige, so doch constante Unterschiede in der Form, im Aussehen und der Entwicklung der Culturen; das einfachste und sicherste Erkennungsmittel war aber der Thierversuch. Nur dem echten Löffler'schen Bacillus kommt die toxische Wirkung auf den Thierkörper mit dem bekannten typischen Sectionsbefunde zu, alle anderen erwiesen sich als nicht pathogen.

Die Unterscheidung war demnach leicht, so lange man die Virulenz als die nothwendige und unwandelbare Eigenschaft der Diphtheriebacillen auffasste. Die Schwierigkeit begann, als man aus den Untersuchungen von R. u. Y. erkannte, dass die Virulenz der Löffler'schen Bacillen sich ändern, ja völlig verschwinden kann, ohne dass man an der Zugehörigkeit derselben zu den Diphtheriebacillen zweifeln darf. Für viele schien damit die Schranke zu fallen, welche die bis dahin getrennten Arten auseinanderhielt: die geringfügigen culturellen Unterschiede konnten dagegen nicht ins Gewicht fallen; für andere — und zu diesen rechne ich mich selbst — war der Verlust dieses wichtigsten Anhaltspunktes der Anstoß, den Wert und die Beständigkeit der übrigen

Unterscheidungsmerkmale um so sorgfältiger zu prüfen und wenn möglich wieder zu finden. Von diesem Gesichtspunkte ausgehend, habe ich im Folgenden die diphtherieähnlichen Bacterienarten mit specieller Berücksichtigung derjenigen morphologischen und culturellen Eigenthümlichkeiten beschrieben, welche sie vom Löffler'schen Bacillus und untereinander unterscheiden. Ich bin dabei größtentheils auf die in der Literatur zerstreuten Angaben angewiesen, die ich nicht zu controlieren imstande war. Die Unvollständigseit der Untersuchung und Beschreibung bei vielen derselben erschwert freilich die Gruppierung und Identificierung. Trotzdem halte ich es für richtiger, die beschriebenen Bacterien in dieser lückenhaften Form wiederzugeben, als sie gewaltsam in die besser gekannten Arten einzureihen. Sind wir doch selbst da, wo alle geläufigen Untersuchungsmethoden übereinstimmende Resultate angeben, nicht sicher, dass es sich um wirklich identische Arten handelt, und dass nicht mittels anderer noch zu findenden Hilfsmittel doch noch Unterschiede aufgedeckt werden.

Unter der Voraussetzung, dass es sich hier um zwar diphtherieähnliche, aber nicht damit identische Bacterien handelt, gebrauche ich als eine die ganze Gruppe umfassende Bezeichnung das von Löffler eingeführte Wort: Pseudo-Diphtheriebacillus. Dasselbe lässt in kurzer und sofort verständlicher Weise erkennen, dass die damit bezeichneten Arten trotz ihrer äußeren Aehnlichkeit mit dem Diphtheriebacillus, wegen deren sie unsere Interesse erwecken, von demselben doch wesentlich verschieden, nicht damit identisch sind. Die innerhalb dieser Gruppe zu trennenden Arten können dann durch besondere Bezeichnungen oder Beifügung des Namens ihrer Entdecker unterschieden werden. Selbstverständlich entfällt damit der Gebrauch des Wortes Pseudo-Diphtheriebacillus für eine bestimmte Bacterienart, wofür es ursprünglich von Löffler und Hofmann in Anwendung gebracht worden war. Ich werde mich im weiteren Texte dieser Nomenclatur bedienen und hoffe, dass die Annahme derselben geeignet ist, der Verwirrung zu steuern, die durch den willkürlichen Gebrauch dieses Wortes bald in diesem bald in jenem Sinne entstanden ist.

Der weitaus wichtigste und am besten studierte Repräsentant dieser Gruppe ist der von Hofmann und Löffler beschriebene Pseudo-Diphtheriebacillus, den wir künftighin mit dem Namen des Hofmann-Löffler'schen Bacillus anführen werden. Er verdankt diese Beachtung einmal dem Umstande, dass er, ebenso wie der Diphtheriebacillus selbst, die Rachenhöhle der Menschen als Wohnsitz bevorzugt, woselbst er nicht selten neben dem Löffler'schen Stäbchen gefunden wird, dann aber der von Roux und Yersin aufgestellten Behauptung, dass er in den

virulenten Diphteriebacillus übergeführt werden kann und demnach als abgeschwächter Diphtheriebacillus zu betrachten sei. Indem ich diese letztere Frage zunächst bei Seite lasse, beschränke ich mich hier auf die Aufzählung jener Autoren, welche des Hofmann-Löffler'schen Bacillus als einer besonderen Art Erwähnung thun und meiner eigenen im gleichen Sinne durchgeführten Untersuchungen.

Die erste und wichtigste Untersuchung über denselben ist die aus dem Grazer pathologisch-anatomischen Institut hervorgegangene Mittheilung von Hofmann-Wellenhof [52]. Bei Nachprüfung der von Löffler bei Diphtherie erhobenen Befunde constatierte er das häufige Vorkommen eines den Diphtheriestäbchen sehr ähnlichen Bacillus, der sich jedoch durch kürzere, dickere Formen und üppigeres Wachsthum auf Agar von demselben unterschied. Unter 45 daraufhin untersuchten Mundhöhlen fand er ihn 26mal, so dass er als ein regelmäßiger Bewohner der Mundhöhle angesehen werden kann. Außerdem fand er denselben in 6 und 8 untersuchten Diphtheriefällen, bei einfachen Anginen etc. Er machte Löffler von diesem überraschenden Befunde Mittheilung und stellte, von diesem veranlasst, Thierversuche an, welche die völlige Unschädlichkeit dieses Bacillus gegenüber den für Diphtherie so empfänglichen Meerschweinchen erwiesen. Noch ehe die Publication dieser Resultate auf der im Herbste 87 abgehaltenen Naturforscherversammlung erfolgte, berichtet Löffler [51] in einem am 21. April in der Berliner militärärztlichen Gesellschaft gehaltenen Vortrag, dass er aus den Membranen einer der zuletzt untersuchten Diphtheriefälle zwei außerordentlich ähnliche und doch verschiedene Bacillenarten erhalten hat. Die eine war identisch mit den von ihm beschriebenen Diphtheriestäbchen und sehr virulent für Meerschweinchen, die andere dagegen war ganz unschädlich und stimmte in ihren Eigenschaften mit der von Hofmann gefundenen Art überein. Löffler erklärt beide für zwar sehr ähnliche, aber doch verschiedene Arten und belegte letztere mit dem Namen des Pseudo-Diphteriebacillus.

Auch Babes [90] fand unter einer Anzahl von diphtherieähnlichen Bacterien solche, welche morphologisch wie in Cultur dem Hofmann-Löffler'schen Bacillus glichen. Orthmann [58] erwähnt eines solchen, den er aus dem Belage einer anscheinend diphtherisch erkrankten Wangenschleimhaut gezüchtet.

Eine sehr eingehende Beschreibung, sowie die Auffindung eines neuen und wichtigen differential-diagnostischen Merkmales verdanken wir Zarniko. [57] Unter seinen zahlreichen Untersuchungen begegnete er in einem Falle den Bacillus im Rachen eines an Rheumatismus articulorum

leidenden Mannes. Er beobachtete, dass bei Verimpfung des Bacillus auf Bouillon, die beim Diphtheriebacillus auftretende Säuerung ausbleibt. Kolisko und Paltauf haben den L. H. Pseudo-Diphthericus ebenfalls nur selten angetroffen und bedienen sich der Cultivierung auf Agar als eines guten differential-diagnostischen Mittels.

Beck [63] erwähnt einen dem Löffler'schen ähnlichen, jedoch nicht pathogenen Bacillus, der zu verschiedenen Irrthümern Veranlassung gab und von ihm häufig in der Rachenhöhle gesunder und kranker Kinder gefunden wurde.

Er gibt darüber folgende Tabelle:

	Untersuchte Fälle.	Löfflersche Bacillen.	Pseudo-Diphtheriebacillen.	Streptococcen.
1. Gesunde Kinder:	66	0	22	8
2. Angina follicularis:	17	0	5	13
3. Angina catarrhalis:	24	0	9	14
4. Caries dentium:	18	0	0	3
5. Phlegmone des Rachens:	2	0	0	2
6. Erysipelas faciei et faucium:	3	0	0	3

Als charakteristisch für dieselben gegenüber dem Löffler'sche Bacillus bezeichnet er die gute Tingierbarkeit und das auffallend rasche Wachsthum auf dem gebräuchlichen 1—1, 5% Fleischinfus-Peptonagar und 7% Glycerin-Agar. Den Mangel der Virulenz haben sie mit den von ihm auffallend häufig gefundenen nicht virulenten Löffler-Bacillen gemein. Abweichende Angaben über die Wachsthumsverhältnisse des Pseudo-Diphtheriebacillus finden sich nur bei Klein [6 65. 108], der bei der Untersuchung von 22 Diphtheriefällen zwei Arten von Bacillen isolierte, deren eine er mit dem Löffler'schen Bacillus identificierte. Die andere von ihm nachträglich als Pseudo-Diphteriebacillus bezeichnete ist nicht pathogen für Thiere, wächst auf Agar gleich dem Diphtheriebacillus, von dem sie sich durch Entwicklung bei niederer Temperatur und durch schwächeres Wachsthum auf Bouillon unterscheidet.

Ein dem Diphtheriebacillus ähnlicher, aber in dem Verhalten seiner Cultur und Virulenz doch deutlich unterschiedener Mikroorganismus wurde von Goldscheider [89] in 6 von 30 Anginen neben Strepto- oder Staphylococcen gefunden. Bei 5 derselben Fieber und Drüsenschwellung, überhaupt schwerere klinische Erscheinungen, so dass er sich die Frage vorlegt, ob nicht die Anwesenheit des Pseudo-Diphtheriebacillus mit dem schwereren Verlaufe in causaler Beziehung stehe.

In der ausländischen Literatur finde ich nur bei Koplik[72] eine genaue und zutreffende Beschreibung unseres Bacillus, die durch treffliche Photogramme der Stäbchen und der Culturen erläutert wird. Das Verhalten auf Bouillon ist leider nicht erwähnt.

Die Fälle, in welchen er diesen „Pseudobacillus" gefunden hat, sind folgende:

1. $6^1/_2$jähriges Mädchen, dessen Bruder 5 Wochen früher an Diphterie erkrankt war. Er erkrankte mit Fieber; die Tonsillen sind geschwellt, mit dünnen gelblichen Auflagerungen bedeckt, keine Membranbildung. Am nächsten Tag nur mehr gelbliche Stippchen, Schwellung der submaxillaren Lymphdrüsen. Rasche Genesung.

2. Knabe, $1^1/_2$ Jahre alt, war mit Crouphusten, stidoröser Athmung erkrankt Tonsillen geschwellt, kein Belag. Am dritten Tag wieder gesund.

3. 4 Jahre alter kräftiger Knabe hat für einen Tag rauhen Husten. Auf den Tonsillen grauweißer Anflug, keine Membran.

4. Knabe. 4 Jahre alt, war kurze Zeit nach seinem Brüderchen mit fieberhafter lacunärer Angina erkrankt. Auf den Tonsillen finden sich breiige Auflagerungen, keine Membran.

Koplik hat auch untersucht, ob sich nicht inmitten der Culturen zweifelloser Diphtheriebacillen einzelne Stäbchen finden, welche in Bezug auf Wachsthum und mangelnde Virulenz mit den Pseudo-Diphtheriebacillen übereinstimmten — mit negativem Erfolg. Ebenso wenig gelang es ihm durch Impfung von Meerschweinchen mit diesen Bacillen, die Thiere gegen die Infection mit echter Diphtherie zu schützen.

Anderen amerikanischen Autoren wie Prudden[85] ist der Bacillus niemals vorgekommen, und auch Abbott[147] hat bei seiner speciell auf das Studium des Pseudo-Diphtheriebacillus gerichteten Arbeit zwar mehrere diphtherieähnliche nicht pathogene Arten, aber kaum den richtigen Hofmann-Löffler'schen Bacillus in Händen gehabt.

In einer soeben erschienenen Studie von Feer[148] schreibt dieser: *Merkwürdig ist, dass die einen Autoren den Pseudo-Diphtheriebacillus sehr häufig an gesunder und kranker Mundhöhle fanden, andere nur sehr selten. Mir selbst ist er viermal begegnet, einmal bei einer Coccendiphtherie, zweimal bei leichter chronischer Angina bei Kindern, die wegen anderer Affectionen im Spital lagen, immer in wenigen Exemplaren. Nur einmal fand ich ihn in sehr großer Zahl bei einem Typhusreconvalescenten, dessen Rachenorgane aber außer Röthung leichten Grades nichts Besonderes zeigten. In allen Fällen ließ sich der Pseudodiphthericus schon vor dem Thierversuch als solcher erkennen (kurze Formen auf Blutserum, üppiges Oberflächenwachsthum auf Agar, Alkalischbleiben der Bouillon etc.)*

Wie ich in meiner ersten Mittheilung bereits angegeben, ist mir der Hofmann-Löffler'sche Bacillus während meiner in München ange-

stellten Untersuchungen nur zweimal, und zwar in der Rachenhöhle von zur Controle untersuchten Kindern aufgestoßen. Er zeigte die beschriebenen Wachsthumserscheinungen, liess die Bouillon alkalisch. Ich hatte im Sommer 1889 Gelegenheit, die Culturen des Herrn Dr. von Hofmann-Wellenhof, der gerade das Laboratorium besuchte, zu demonstrieren. Er erklärte sie für identisch mit den von ihm gefundenen Bacillen.

Die Übersiedlung nach Graz im Jahre 1890 gab mir Gelegenheit, die Untersuchungen auf dem für diese Frage classischen Boden, auf dem Hofmann seine ersten Befunde erhoben, fortzusetzen. Meine Resultate stimmen mit denen Hofmanns darin überein, dass ich einen Bacillus mit den von ihm beschriebenen Eigenschaften fand, weichen jedoch in Bezug auf die Häufigkeit des Vorkommens bedeutend von denselben ab. Im ganzen verfüge ich über 12 positive Befunde unter ca. 500 Einzeluntersuchungen. Die untersuchten Fälle setzen sich zusammen aus etwa 100 an Diphtherie erkrankten, ca. 30 an anderweitigen entzündlichen Rachenaffectionen leidenden Kindern. Bei Gesunden wurden nur wenige Controluntersuchungen vorgenommen, stets mit negativem Erfolge.

Ich führe die positiven Fälle einzeln an:

1. Fuchs J., 11 Jahre alt wird am 26. Jänner 1892 wegen Lues pharyngis ins Spital aufgenommen. Nachdem sie schon früher wegen anderweitiger luetischer Symptome in Behandlung gestanden, zeigt sie jetzt die beiden Tonsillen mäßig geschwellt, starr, infiltriert, speckig glänzend. Die Schleimhaut der medianen Fläche der Tonsille ist namentlich an den prominenten Theilen stark gelockert, weiß verfärbt, so dass man glauben konnte, sie sei mit einem festhaftenden Belage bedeckt. In dem mit dem Spatel abgeschabten Schleim ließen sich schon mikroskopisch keilförmige Stäbchen in nicht geringer Zahl, zum Theil in Ketten hinter einander gereiht, neben anderen Mikroorganismen erkennen. Beim Ausstrich auf Blutserum entwickelten sich zahlreiche knöpfchenförmige Colonien, die aus diphtherieähnlichen Stäbchen bestanden. Meerschweinchen mit 2 und 3 cm^3 der Bouilloncultur, subcutan injiciert, zeigten keinerlei Krankheitserscheinungen; doch giengen sie drei Monate später ein. Die Section der Thiere konnte nicht vorgenommen werden.

8. Februar. Die Rachenaffection ist unter antiluetischer Behandlung gebessert. Mikroskopisch sind in dem Schleimbelag keine diphtherieähnlichen Stäbchen nachzuweisen; in der Cultur sind sie jedoch in einzelnen Colonien noch vorhanden; ebenso in einer am 7. März gemachten Aussaat. Neben den Bacillen wurden auch Streptococcencolonien gefunden.

10. März. Rachenschleimhaut normal; mikroskopisch sind heute wieder reichlich Stäbchen nachweisbar. Es wird der Rachen durch ca. 1 Minute mit 1‰ Sublimatlösung ausgesprayt. Kurze Zeit darnach Impfung auf Blutserum. Es entwickeln sich nur ganz wenige Streptococcencolonien. Der gleiche Versuch am nächsten Tage wiederholt. Nach der Desinfection wurde der Rachen mit Wasser nachgespült, einige Zeit darnach geimpft. Es entwickelten sich nur ganz wenige Colonien, darunter eine mit den diphtherieähnlichen Stäbchen. Es war somit infolge der zweimaligen Besprühung mit Sublimatlösung, wenn nicht ein völliges Schwinden, so doch eine erhebliche

Verminderung der Zahl der Keime eingetreten. Patientin wurde bald darnach aus dem Spitale entlassen.

Ein zweiter Fall von Lues pharyngis bei einem 10jährigen Kinde ergab bei der einmaligen Untersuchung mittels des Culturverfahrens eine mäßige Zahl von Colonien des Pseudo-Diphtheriebacillus; dagegen fehlte derselbe bei einem dritten.

Zweimal wurde der Pseudo-Diphtheriebacillus gefunden bei einfach entzündlichen Rachenerkrankungen, die mit Diphtherie nichts zu thun hatten: einer acuten Angina lacunaris und einem Falle von Tonsillitis chronica desquamativa. In dem letzteren Falle ($4^1/_2$jähriges Mädchen) ragten aus den Lacunenmündungen der wenig hypertrophischen Tonsillen weiße Pfröpfe hervor. Durch Druck mit dem Spatel ließ sich eine smegmaähnliche Masse auspressen. Obgleich die mikroskopische Untersuchung ergab, dass in derselben zahllose Bakterien enthalten waren, so blieb die Impfung daraus auf Blutserum nahezu steril; dagegen ergab der Ausstrich von der gerötheten Schleimhaut der Umgebung eine mäßige Zahl von knöpfchenförmigen weißen Colonien, die aus Pseudo-Diphtheriebacillen bestanden. Abgesehen von dem Befunde im Rachen zeigte das Kind keinerlei Krankheitserscheinungen.

Von besonderem Interesse wegen der lang fortgesetzten Beobachtungsdauer ist der folgende, in der Privatpraxis beobachtete Fall: K., K., ein gesunder, blühend aussehender 5jähriger Knabe litt in der kühlen Jahreszeit an häufig recidivierenden Rachenentzündungen, die mit initialem Fieber, Bildung lacunärer Pfropf- oder zarter grauweißer Auflagerungen auf den Tonsillen, Röthung und mäßiger Schwellung der Schleimhaut einhergiengen. Zumeist traten diese Erkrankungen in der kalten Jahreszeit, im Frühjahr und Herbst auf, und meist erkrankte auch die noch etwas ältere Schwester, bisweilen auch die im Hause wohnenden Erwachsenen an demselben Zustande. Wiederholte bakteriologische Untersuchungen hatten die Abwesenheit von Diphtherie- und diphtherieähnlichen Bacillen, sowie das Vorhandensein des Streptococcus longus festgestellt. Gelegentlich einer derartigen heftigeren Erkrankung, welche von länger dauerndem Fieber, der Bildung kleiner grauweißer Beläge auf den Tonsillen und Schwellung der submaxillaren Lymphdrüsen begleitet war, wurden am 24. October 1893 Impfstriche auf Blutserum und Agar angelegt. Nach 24 Stunden fanden sich auf dem Blutserum kleine weiße Knöpfchen, welche diphtherieähnliche Stäbchen enthielten. Die harmlose Natur derselben war aber schon in diesem Zeitpunkte kenntlich durch den Umstand, dass auch auf dem Agar sich die gleichen Stäbchencolonien entwickelt hatten wie auf dem Blutserum, in einer Üppigkeit, wie ich sie nie bei echten Diphtheriebacillen gesehen. Die weitere Untersuchung bestätigte die Annahme, dass es sich um Pseudodiphtherie handelte.

Am 26. und 27. October nach Schwund der acuten Erscheinungen und des Fiebers wurden abermals Impfungen vorgenommen. Es wuchsen neben zahlreichen Coccen einzelne Stäbchencolonien der erwähnten Art, jedoch viel spärlicher als früher.

Es wurde alsdann durch 2 Tage 3mal täglich Sublimatspray 1 : 1000 angewandt. Die darauf folgende Impfung am 29. October ergab etwa 20 schön disseminierte saftig weiße Colonien, aus Coccen bestehend, keine Stäbchen. Im Rachen bestand zu dieser Zeit noch Röthung, keine Beläge.

Im Frühjahre 1894 stellten sich wieder eine Reihe von ähnlichen Rachenentzündungen bei dem Knaben ein. Gleichzeitig damit erkrankten wieder die Geschwister und die Pflegerin. Die im April d. J. vorgenommene Impfung aus dem Rachen ergab neben Streptococcen wieder die gleichen Stäbchencolonien wie im Jahre zuvor, jedoch

in sehr spärlicher Zahl. Weder in der Zwischenzeit noch in der Folge bestand bei dem Knaben oder in dem Hause eine diphtherische Erkrankung.

Die folgenden 3 Fälle betreffen Masernkranke: Hippel Franz, 4 Jahre, wegen spastischen Ganges am 15. Februar 1891 ins Spital aufgenommen, erkrankt am 23. Juni an Masern. Am 28. Juni finden sich neben der fleckigen Röthung am Gaumen einige grauweiße Flecke auf den Lacunen. Impfung auf Blutserum. Es entwickeln sich innerhalb 24 Stunden zahlreiche weiße knöpfchenförmige Colonien. Die Mehrzahl denselben besteht aus Staphylococcen, einige aus diphtherieähnlichen Stäbchen, die sich im Thierversuch als nicht virulent erwiesen. Die catarrhalischen Erscheinungen im Rachen bildeten sich rasch zurück. Bei einer am 1. März vorgenommenen Aussaat wurden nur gelbe und weiße Staphylococcen gefunden.

Swetlin Fr., 8 Jahre, von der chirurgischen Abtheilung wegen Masern transferiert am 19. Juni 1891. Am 4. Krankheitstage wurde von der catarrhalisch gerötheten Tonsillenschleimhaut auf Blutserum geimpft. Es entwickelten sich Colonien von Pseudo-Diphtheriebacillen neben reichlichen Staphylococcen. Die Impfungen wurden bis zum 30. Juni dreimal wiederholt, stets mit dem gleichen Resultate; bei der letzten Impfung schienen die Stäbchen reichlicher als die Coccen.

Smé Gottfried, 16 Monate, von der chirurgischen Abtheilung wegen Masern am 16. Juni 1892 transferiert. Nach normalem Ablauf der Masern blieb dem Kinde Ohreneiterung und eine Lungeninfiltration zurück; auch war durch einige Tage ein weißer lakunärer Pfropf sichtbar. Impfung von der etwas livid gerötheten, sonst kaum veränderten Rachenschleimhaut am achten Krankheitstag, 23. Juli. Nach 24 Stunden waren auf dem Serum ca. 6 weiße Knöpfchen entwickelt, die mikroskopisch aus diphtherieähnlichen Stäbchen bestanden und sich bei der weiteren Untersuchung als Pseudo-Diphteriebacillen herausstellten.

Durch das Entgegenkommen Professor von Wagners hatte ich die Gelegenheit, einen weiteren Fall bei einem auf der Nervenklinik des allg. Krankenhauses untergebrachten Erwachsenen zu untersuchen. Derselbe hatte vor 8 Wochen Masern überstanden. Nach Ablauf derselben war er, ohne dass jemals Beläge im Rachen sichtbar gewesen, mit Gaumen-Accomodations- und Schlundlähmung, leichter Ataxie und Schwäche der Beine erkrankt. Zur Zeit der Impfung aus dem Rachen, 19. Juli 1892, waren die Lähmungserscheinungen bereits im Rückgang, die Schleimhaut des Rachens chronisch catarrhalisch gerötheten. Auf sämmtlichen Gläsern entwickelten sich Colonien des Pseudo-Diphtheriebacillus in großer Zahl. Patient wurde bald darauf geheilt aus dem allgemeinen Krankenhaus entlassen.

Dieser Fall bildet den Uebergang zu jenen, bei welchen der Pseudo-Diphtheriebacillus während des Bestandes der Diphtherie oder im unmittelbaren Anschlusse an eine solche gefunden wurde. Denn auch in dem zuletzt angeführten Falle spricht der klinische Charakter und der Verlauf dafür, dass es sich hier um eine postdiphtherische Lähmung handelte, obgleich Membranen nicht zur Beobachtung gekommen waren. Nur in zwei Fällen fand ich Pseudo-Diphtheriebacillen in diphtherischen Membranen. Der erste stammt noch aus den Münchner Beobachtungen. Bei einem mit ausgedehnten Belägen im Rachen und leichter Laryngostenose erkrankten Knaben wurden durch Ausstrich auf Blutserum zahlreiche knöpfchenförmige Colonien isoliert, welche sich als Pseudo-Diphtheriebacillen erwiesen. Die Erkrankung besserte sich rasch: eine 3 Tage später vorgenommene Untersuchung zeigte die Zahl dieser Colonien sehr vermindert. Der Patient verliess das Spital in geheiltem Zustande.

Friedmann, 3½ Jahre, wird am 6. September 1892 im Zustande hochgradigster Athemnoth ins Spital gebracht, nachdem er angeblich schon 8 Tage vorher mit

Heiserkeit erkrankt war. Sofortige Intubation. Auf der linken Tonsille, sowie an der hinteren Rachenwand speckige Beläge von geringer Ausdehnung. Nachdem die Temperatur innerhalb weniger Stunden auf 39,2 angestiegen, wird am Nachmittag desselben Tages die Tracheotomie ausgeführt. Die Trachea ist von ungemein derben, zusammenhängenden Membranen ausgekleidet, die sich nur unter Gewaltanwendung ablösen lassen. Pilocarpininjection 0,01. Kein Albumen.

7. September. Beläge auf Tonsille und Rachenwand etwas größer, Temperatur um 39,0. Pilocarpininjection.

8. September. Heute reichlichere Secretion aus der Trachea, darin Membranfetzen. Patient verschluckt sich beim Trinken von Flüssigkeiten. Temperatur 38,2.

9. September. Impfung von den Membranen aus Trachea ergibt Coccen; keine Stäbchencolonien. Dagegen werden in dem Ausstrich von der Rachenschleimhaut mehrere knöpfchenförmige Colonien gefunden, welche aus diphtherieähnlichen Stäbchen bestehen. Eine derselben wird abgeimpft, und erweist sich bei weiterer Untersuchung als aus Pseudo-Diphtheriebacillen bestehend.

12. September. Beläge im Rachen sind unter örtlicher Desinfection fast völlig geschwunden. Entfernung der Canüle. Patient verschluckt sich so stark, dass die Ernährung mit Schlundsonde eingeleitet werden muss.

11. October. Impfung aus Rachen auf Blutserum. Es entwickeln sich Coccen in großer Zahl, keine diphtherieähnlichen Stäbchen. Patient kann jetzt wieder schlucken. Wird am 17. October geheilt aus dem Spitale entlassen.

Auch der folgende Fall weist auf eine innige Beziehung zu Diphtheriefällen hin: v. Schl. Fr., 9 Jahre alt. Zwei Geschwister desselben waren an schwerer Diphtherie erkrankt, eines davon gestorben. (Tab. Nr. 73, 74, 75.) Kurz darauf, am 25. November 1892, klagt er über Kopf- und Halsschmerzen, fährt jedoch trotzdem fort, die Schule zu besuchen. Am 28. November sind disseminierte graugelbe Auflagerungen auf den Tonsillen vorhanden, keine Drüsenschwellung, kein Eiweiß im Harn, keine Störung des Allgemeinbefindens. An diesem Tage Impfung auf Blutserum. Schon nach 20 Stunden haben sich zahlreiche knöpfchenförmige Colonien mit diphtherieähnlichen Stäbchen entwickelt, die sich bei genauer Untersuchung in Cultur und Thierversuch als Pseudo-Diphtheriebacillen herausstellen.

Die beobachteten 12 Fälle setzen sich demnach zusammen aus:
Lues pharyngis 2 Fälle,
entzündliche, nicht diphtherische Rachenerkrankungen 4 Fälle,
Masern 3 Fälle,
Postinfectiöse Lähmung nach Masern 1 Fall,
Rachendiphtherie 1 Fall,
Rachen-Kehlkopfdiphtherie 1 Fall.

Sämmtliche Patienten genasen: die beobachteten Krankheitserscheinungen waren durch anderweitige Zustände, sicherlich nicht durch die Anwesenheit des L. H. Pseudo-Diphtheriebacillus hervorgerufen.

Die in diesen Fällen gefundenen Bacillen zeigten unter einander sowie mit dem seinerzeit von Hofmann und Löffler beschriebenen

Pseudo-Diphtheriebacillus durchaus übereinstimmende Eigenschaften. Ich stelle die Beschreibung der Culturen voran. Wenn sie auf dem mittels Ausstriches des Rachenschleimes besäeten **Blutserumröhren** sich entwickeln, so gewahrt man schon nach einem 18—20stündigen Aufenthalt derselben im Brutschrank kleine, knöpfchenförmig erhabene Colonien. Die Zahl derselben wechselt, meist sind es nur einige wenige, bisweilen aber ebenso dicht gedrängt wie die Colonien der Löffler'schen Stäbchen beim Ausstrich von einer diphtherischen Membran. Sie sind von rein milchweißer Farbe, feuchtem Glanze, mehr zerfließender Consistenz als die echten Diphtheriebacillen. Jedoch ist es nicht möglich, die jungen Pseudocolonien aufgrund dieser Merkmale von jenen mit Sicherheit zu unterscheiden. Es kann dadurch höchstens der Verdacht geweckt werden, der erst durch weitere mikroskopische und culturelle Untersuchung der Colonie gerechtfertigt oder widerlegt werden muß. Auch in den nächsten Tagen bleibt die Colonie feuchter und flacher als diejenige der Diphtheriebacillen. Die Zeichen der Eintrocknung: die matte gestichelte Oberfläche, die concentrischen Ringe, der gekerbte muschelartige Rand bilden sich später, sonst aber in ganz gleicher Weise aus.

Wird eine Reincultur der Bacillen auf Blutserum ausgestrichen, so ist schon nach 24 Stunden eine weiße erhabene Leiste sichtbar. Dieselbe zeigt gegenüber einer in gleicher Weise angelegten Diphtheriecultur wieder den feuchten Glanz und flachere Wölbung, sowie die Neigung zur Confluenz und seitlichen Ausbreitung. Im allgemeinen steht jedoch die Üppigkeit des Wachsthums auf Blutserum und insbesondere auf Löffler'schem Serum hinter denjenigen der Diphtheriebacillen etwas zurück.

Auf **Agar** (es wurde stets Glycerinagar benutzt) zeigt der Bacillus im Gegensatz zum Löffler'schen Bacillus ein ungemein rasches, kräftiges Wachsthum, das hinter demjenigen auf Blutserum nicht zurücksteht, es vielleicht sogar übertrifft. Der Impfstrich ist nach 24 Stunden bereits zu einer 1—2 *mm* breiten, saftig weißen Leiste bewachsen, die sich in 3—4 Tagen von oben nach unten an Breite zunehmend, seitlich über die Hälfte der Agarfläche ausgebreitet hat. Dabei besitzt die Bacterienmasse eine ziemlich gleichmäßige Dicke bis 1 und 1,5 *mm*. Die Oberfläche ist milchweiß, feuchtglänzend, die Ränder leicht gekerbt. (Vergl. Abb. S. 87).

Die Agarstichcultur zeigt schon nach 24 Stunden ein deutliches Wachsthum auf der Oberfläche in Form einer vom Punkte des Einstiches ausgehenden Colonie, die in den nächsten Tagen rasch nach der Fläche sich ausbreitet, dabei entwickelt sie sich gleichzeitig in die Dicke,

so dass sie in der Mitte 2—3 *mm* erreichen kann. Die Ränder sind flach und meist kreisrund, die Oberfläche anfangs milchweiß, saftig glänzend, wird bei alten Culturen matt, gestichelt und schließlich völlig gerunzelt, wobei sie auch einen Stich ins Gelbliche annimmt. Der Stichcanal bleibt von Anfang an während der ganzen Zeit der Entwicklung nur ganz schwach bewachsen, eben als dünne weißliche, nach unten sich zuspitzende Linie erkennbar. Bei alten Agarstichculturen tritt man meist, jedoch nicht ganz constant eine braunrothe bis braunschwarze Verfärbung des Nährmediums, welche, an der bewachsenen Oberfläche beginnend, sich allmählich nach unten ausbreitet. Dieselbe kann so intensiv werden, dass das vorher klare Agar völlig undurchsichtig wird. Es handelt sich hier um die Entstehung eines Farbstoffes, sei es, dass derselbe von den Bacillen direct abgesondert wird, sei es, dass er sich in dem Agar durch die von den Bacillen hervorgerufenen Umsetzungen bildet. Man bemerkt die Verfärbung auch bei den schrägen Agarculturen in der Nähe der bewachsenen Oberfläche. Sie ist nicht zu verwechseln mit der gesättigt gelben Farbe, welche das Agar infolge von Austrocknung annimmt. Ich kann jedoch nicht sagen, dass diese Farbstoffbildung constant bei allen Culturen des Pseudo-Diphtheriebacillus beobachtet wurde. Vielmehr scheint eine nicht näher gekannte Zusammensetzung des Nährbodens darauf von Einfluss zu sein, so dass die Verfärbung manchmal sehr intensiv, anderemale gar nicht zustande kommt. Bei Diphtherie wurde dieselbe nicht oder höchstens in ganz leichter Andeutung gefunden, niemals erreichte sie auch nur annähernd so hohe Grade wie bei den Pseudo-Diphtheriebacillen.

Auf Agarplatten entwickelt sich der Bacillus ausgezeichnet und kann mittels derselben rasch und leicht aus einem Bacteriengemenge isoliert werden. Schon nach 24 Stunden sind mit bloßem Auge sichtbare Knöpfchen vorhanden, die sich dann rasch vergrößern. Die oberflächlichen stellen, ähnlich den auf Blutserum-Agarplatten entwickelten Diphtheriecolonien (vergl. S. 98), flache, saftig weiße Scheiben mit schwach gezähneltem oder glattem Rande dar. Im Anfange zeigen sie im Innern grobe Körnung, werden jedoch bald undurchsichtig. Die tiefen Colonien sind von dunkel-olivgrüner Farbe, rund oder wetzsteinförmig. Wenn Luftzutritt vorhanden, so kann das weitere Wachsthum der Colonien auch bei Zimmertemperatur fortdauern.

Auf **Gelatine** gedeiht der Bacillus vorzüglich und bei noch niedrigerer Temperaturgrenze als der Diphtheriebacillus; nach Zarniko noch bei 18° C. Er entwickelt sich dementsprechend unter sonst gleichen Verhältnissen etwas rascher und üppiger als jener. Im übrigen gleicht die Colonie durchaus derjenigen des Diphtheriebacillus.

Die Leisten bleiben dauernd etwas breiter und saftiger als beim Diphtheriebacillus. Infolge der langsameren Austrocknung und Erschöpfung des Nährbodens bleibt die Wachsthumsenergie länger erhalten. An einzelnen Stellen kommt es durch seitliches Auswachsen einer Colonie zur Bildung der mächtigen, concentrisch gezeichneten und terrassenförmig abfallenden Scheiben, wie sie auf S. 99 abgebildet sind.

Im Stich kommt es nur zu mäßigem Wachsthum im Stichcanal, vorwiegend ist die Ausbreitung an der Oberfläche, die zu ähnlichen Bildungen führt, wie sie soeben bei der Strichcultur beschrieben. Die Colonie auf Gelatineplatte gleicht, bis auf das raschere und üppigere Wachsthum, derjenigen des Diphtheriebacillus.

Bouillon wird vom Pseudo-Diphthericus innerhalb 24 Stunden stark diffus getrübt. Am Boden beginnt sich ein schleimiger Niederschlag zu bilden, der sich in zusammenhängenden Wolken und Fäden aufwirbeln lässt. Bisweilen ist der sich bildende Niederschlag mehr krümmelig, flockig, haftet an den Seitenwandungen des Glases und gleicht dann dem bei Diphtherie beschriebenen diffusen Wachsthum. Jedoch ist die diffuse Trübung der Bouillon bedeutend dichter, tritt rascher ein und klärt sich sehr viel später als bei Diphtherie.

Der weiße Bodensatz ist ungleich massiger und füllt die ganze Kuppe des Reagensglases aus, häufig wird auch die Bildung eines schillernden Häutchens auf der Oberfläche beobachtet. Ein wesentlicher und constanter Unterschied ist jedoch das verschiedene Verhalten der Reaction, die beim Pseudo-Diphtheriebacillus niemals ausgesprochen sauer wird und schon nach wenigen Tagen eine deutliche Zunahme der Alkalescenz aufweist. Der Zusatz von Traubenzucker zur Bouillon ändert nichts an diesem Verhalten.

Nachdem, wie ich glaube, die Prüfung der Reaction der Bouilloncultur ein bequemes und sicheres Mittel zur Unterscheidung der Diphtherie und der Pseudo-Diphtheriebacillen an die Hand gibt, habe ich mich bemüht, dieses Verhalten etwas genauer zu verfolgen. Es bedarf dazu der quantitativen Bestimmung der gebildeten Säum- und Alkalimengen. Leider war die von Petruschky ausgearbeitete Methode hier nicht verwendbar, nachdem die Diphteriebacillen auf der Lackmusmolke sich gar nicht oder nur kümmerlich vermehrten. Ich war also genöthigt, mit der gewöhnlichen Bouillon zu arbeiten, deren gelbe Eigenfarbe bekanntlich des scharfen Erkennung der Endreaction hinderlich ist. Ich suchte diesen Fehler durch mehrfache Wiederholung der Fitrierung, sowie durch starke Verdünnung mit Wasser nach Möglichkeit zu beseitigen. Ich verzichte daher auf die Wiedergabe der Zahlen, die nur als approximative betrachtet werden könnten, und theile nur im allgemeinen die Methodik und das Resultat dieser Versuche mit.

Abgemessene Mengen von möglichst klarer schwach alkalischer Bouillon, deren Alkalescenzgrad durch Fitrierung mit $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure bestimmt würde,

werden in weite Reagensröhren vertheilt, nochmals sterilisiert und geimpft. Die geimpften Röhren nebst den zugehörigen Controlgläsern werden im Brutofen aufbewahrt und eine Anzahl derselben in bestimmten Intervallen untersucht, indem mit $^1/_{10}$ Normalsäure resp. Alkali bis zur neutralen Reaction zurück fitriert wird. Es ergab sich als übereinstimmendes Resultat, dass in den mit Diphtheriebacillen beschickten Gläsern sich die Alkalescenz schon vom 2. Tage an deutlich vermindert zeigte, umso mehr, je höher der Alkaligehalt der verwendeten Bouillon war. Die Säuremenge hatte schon am 3. oder 4. Tage ihren höchsten Grad erreicht und nahm dann sehr langsam wieder ab, bis nach Wochen oder Monaten wieder stark alkalische Reaction in der Flüssigkeit vorhanden war. Bei dem Pseudo-Diphtheriebacillus dagegen war schon am 2. oder 3. Tage eine geringe Zunahme der Alkalescenz zu bemerken, die langsam, dann rascher anstieg und schon nach wenigen Tagen eine intensive Bläuung des Lackmuspapieres hervorbrachte.

Bei der Cultur auf der Kartoffelscheibe, auf Ei, wie in der Milch war kein Unterschied gegenüber dem Diphtheriebacillus zu constatieren. Bei Sauerstoffabschluss findet zwar noch eine Entwicklung statt, jedoch ist dieselbe sehr viel spärlicher als bei aëroben Culturen und bleibt hinter denjenigen einer unter gleichen Verhältnissen wachsenden Diphtheriecultur zurück.

Der Bacillus zeigt in seinen **Wuchsformen** und seinem Verhalten gegen Färbung eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem Diphtheriebacillus. Auch hier begegnet man einer erstaunlichen Polymorphie und Unregelmäßigkeit der Formen, in der man wiederum drei Grundtypen: das kurze, beziehungsweise keilförmige, das cylindrische und das kolbig verdickte Stäbchen unterscheiden kann. Unter diesen ist die erste, das einfache oder keilförmige Kurzstäbchen die weitaus häufigste. Sie findet sich als die vorherrschende in den jungen, bis zu 5 und 6 Tage alten Culturen auf Blutserum, Agar, Bouillon, Gelatine. Die durchschnittliche Länge derselben beträgt 1,5—2.0 μ die Breite 0,5—0,6 μ; sie ist also etwas breiter, plumper in der Mehrzahl der Formen, auch kürzer als die entsprechende Form des echten Diphtheriebacillus. Mehr noch unterscheidet sie von diesen die auffallend starke Abrundung der Ecken, so dass die Schmalseiten des Stäbchens in eine mehr oder weniger stark gekrümmte Linie verwandelt sind. Der Dickenunterschied an den Enden des Stäbchens ist keineswegs bei allen ausgesprochen, im allgemeinen weniger als beim Diphtheriebacillus. Die breiteste Stelle des Stäbchens erscheint durch die starke Abrundung der Ecken mehr nach der Mitte zu verschoben, so dass deutliche Eiformen auch Spindel- und Wetzsteinformen entstehen. (Taf. II. Abb. 2.) Kaum jemals sieht man so unregelmäßige, bizarre Variationen der Keilform, wie sie beim Diphtheriebacillus beschrieben sind. (Vergl. S. 80).

Die Färbung der Stäbchen gelingt leicht mit den üblichen Anilinfarben, sie ist in der Regel eine gleichmäßig dunkle; sie widersteht der

Entfärbung nach Gram oder Weigert. Nur bei einzelnen Exemplaren ist eine Differenzierung gegenüber alkalischer Methylenblaulösung angedeutet, indem die Mitte schwächer, die Enden stärker gefärbt erscheinen.

Die Lagerung dieser Stäbchen ist meist recht charakteristisch. Sie liegen mit Vorliebe mit den Längsseiten parallel neben einander, zwei, vier, sechs in einer Reihe, so dass es oft schwer fällt, in dem Gesichtsfelde einen einzeln liegenden Bacillus zu finden. (Taf. I, Abb. 8). Häufig sind die Reihen nicht gerade, sondern stärker oder schwächer kreisförmig gekrümmt, wobei die verdickten Enden sämmtlich nach einer Seite, der convexen, gerichtet sind. Die Lagerung der Stäbchen erinnert an die radiäre Anordnung der Radspeichen. Sie scheinen unter einander durch irgend etwas, vielleicht wieder eine unsichtbare Kittsubstanz, verbunden zu sein, denn die Reihen werden in toto mit den Flüssigkeitsströmungen hin und her getragen, ohne dass der Zusammenhang der Stäbchen gestört wird. Viel seltener, am häufigsten noch in Bouillonculturen, trifft man auf kurze, in Theilung begriffene Doppelstäbchen. Auch von diesen liegen meist zwei nebeneinander, so dass eine Stäbchentetrade entsteht. Seltener begegnete man den sich theilenden Stäbchenreihen. (Vergl. S. 86).

Die cylindrische Form erreicht die doppelte bis dreifache Länge der vorigen, 4,5—5 μ und erscheint auch um etwas breiter. Die Abrundung der Ecken ist weniger stark ausgesprochen; ein deutlicher Dickenunterschied der Enden fehlt oder ist nur da ausgesprochen, wo sich der Übergang zur Keulenform vorbereitet. Bei anderen cylindrischen Formen gewinnt man den Eindruck, dass es sich um eine die Quertheilung vorbereitende Streckung der Längsaxe handelt.

Sie wird im Vergleiche zum vorigen Typus sehr viel spärlicher beobachtet, häufiger in den älteren als in den jüngeren Culturen; doch wird man bei genauerer Durchsicht vereinzelte Exemplare auch in den ganz jungen Colonien auffinden. Besonders reichlich, die Hauptmasse der vorhandenen Stäbchen bildend, habe ich sie auf Gelatineculturen angetroffen. Man sieht hier sowohl leicht gekrümmte cylindrische Formen mit stark lichtbrechenden Körnern an den Polen als auch sehr lange an die Riesenwuchsformen der Diphtheriebacillen erinnernde Doppelstäbchen (Taf. I, Abb. 9). Erstere Formen zeigen bei der Färbung mit Löffler'scher Lösung eine deutliche Differenzierung des Protoplasmas, wobei die chromatische Substanz stets an den Polen sich ansammelt, während die Mitte des Stäbchens bloß blau erscheint. Färbt man diese Bacillen nach Ernst, so erhält man Bilder ähnlich den in Taf. I Abb. 6 dargestellten Diphtheriebacillen. In den langgestreckten cylindrischen Doppelstäbchen

(Taf. I Abb. 9) erscheint die chromatische Substanz meist in eine Reihe gefärbter Segmente aufgelöst, die durch die blasse Hüllsubstanz zusammengehalten werden. Sie erinnern lebhaft an die „gekörnten" Diphtheriebacillen, lassen jedoch in den größeren Dimensionen, in der dichteren Stellung und stärkeren seitlichen Abplattung der Körner Unterschiede von denselben erkennen.

Auch die Bacillen mit kolbig verdicktem Ende, die Keulen- und Hantelformen kommen bei dem Pseudo-Diphtheriebacillus sehr viel seltener zur Beobachtung; insbesondere bleibt die reichliche Entwicklung derselben in den jungen 24stündigen Blutserumculturen aus. Erst vom 2. oder 3. Tage an werden sie darin, wenn auch in geringer Zahl, neben den überwiegenden Kurzstäbchen gefunden und sind, wie die Taf. II Abb. 2 zeigt auch am 6. Tage noch recht spärlich. Auf Bouillon werden sie fast stets vermisst, auf Agar nur spärlich gefunden; reichlicher in älteren Gelatineculturen neben den segmentierten cylindrischen Formen (Taf. 1, Abb. 9). Als kleine, aber nicht constante Unterschiede gegenüber den Diphtheriekeulen wären hervorzuheben: dass sie im ganzen etwas kleiner erscheinen, der Ansatz der Anschwellung mehr unvermittelt, knopfartig sich vom Stäbchen absetzt, die Verjüngung des anderen Endes weniger stark ausgesprochen ist etc.

Im hängenden Tropfen sind die Bacillen unbeweglich, über Vermehrung und Sporenbildung gilt das beim Diphtheriebacillus Gesagte. 10 Minuten langes Erhitzen auf 60° tödtet die Culturen sicher und vollständig. Die lange fortgesetzte Züchtung auf künstlichen Nährböden, sowie die Austrocknung ertragen sie leichter als die echten Diphtheriebacillen, denen sie überhaupt in Bezug auf regelative Fähigkeiten überlegen sind. Hofmann hat Culturen seines Pseudo-Diphtheriebacillus nach 1 Tage nach der Impfung übertragungsfähig gefunden.

Von den Thierversuchen ist wenig zu berichten. Es ist selbstverständlich, dass alle meine als Pseudodiphtherie bezeichneten Culturen, auf Thiere verimpft, sich als unschädlich erwiesen. Ich spritzte 0,5—4 cm^3, somit 0,15—1, ja 2 Proc. des Körpergewichtes von frischer 24—48stündiger Bouilloncultur ein. Die Thiere zeigten in der Regel trotz langer, durch Monate fortgesetzter Beobachtungsdauer keinerlei Störung. Bei einigen derselben kam es allerdings vor, dass sie kürzere oder längere Zeit nach der Injection abmagerten und dann auch wohl in äußerster Emaciation oder an einer intercurrenten Erkrankung erlagen. Roux und Yersin sind geneigt, diese Zustände für die Wirkung des abgeschwächten Diphtherotoxins zu halten. Der Zustand zeigt aber weder im Verlauf noch in dem Sectionsbefunde, wenigstens dem grob anatomischen, irgend

etwas für Diphtherie Charakteristisches, so dass ich es nicht wagen würde, darin ohne weiteres eine specifische Wirkung der injicierten Bakterien zu sehen. Auch trat diese Folgeerscheinung keineswegs constant bei einer oder mehreren Culturen auf, sondern zufällig, bei einem Thiere einer Versuchsreihe, während die anderen oder die später injicierten Thiere keinerlei Störungen zeigten.

Es wurde auch der Versuch gemacht, durch vorgängige Cultur der Bacillen auf der Eischeibe, sowie durch Auswahl von geschwächten und sehr jungen Thieren die etwa vorhandene Virulenz zum Vorschein zu bringen — ohne Erfolg. Die mit großen Dosen von Pseudo-Diphtheriebacillen geimpften Thiere erwiesen sich bei nachfolgender Injection mit virulenten Diphteriebacillen als nicht immunisiert.

Heben wir die Unterscheidungsmerkmale der Diphtherie und des Pseudo-Diphtheriebacillus nochmals kurz hervor, so ergibt sich: Auf Blutserum sind die Colonien desselben rein weiß, mehr feucht und zerfliesslich. Auf Agar üppige Entwicklung auf der Oberfläche, schwaches Wachsthum im Stich; auf schräg erstarrten Röhren Bildung saftiger weißer Leisten, wie sie niemals in gleicher Dicke bei Diphteriebacillen beobachtet werden. In alten Agarstichculturen nimmt der Nährboden eine dunkelbraunrothe Färbung an; die Oberfläche der Colonie wird runzelig, gebuckelt, leicht gelblich verfärbt. Auf Gelatine etwas rascheres Wachsthum, die Entwicklung findet auch noch bei einer Temperatur unter 20° Celsius statt. Auf Bouilloncultur sehr intensive diffuse Trübung, die sich nur langsam und unvollständig zu Boden setzt; die Säuerung bleibt aus, schon nach wenigen Tagen ist eine Zunahme der Alkalescenz zu constatieren. Morphologisch überwiegt die Wuchsform der kurzen, zum Theil keilförmigen Stäbchen, die jedoch etwas kürzer, plumper, häufig in der Mitte angeschwollen erscheinen. Sie bilden auf allen Nährboden, auch auf Blutserum, innerhalb der ersten Tage die weitaus überwiegende Zahl der Bacillen, neben denen nur einzelne längere oder typisch keulenförmige gefunden werden.

Nimmt man dazu die ausgesprochene Parallelstellung der Stäbchen in Form eines Stacketenzaunes oder der Speichen eines Rades, so ergibt sich ein Bild, dessen Betrachtung dem geübten Beobachter sofort den Verdacht wachruft, dass es sich hier nicht um Diphtheriebacillen handelt. Weitere Anhaltspunkte ergeben sich, wenn man die Art des Nährbodens und das Alter der Cultur in Betracht zieht, von welcher das Präparat genommen. So charakteristisch das auf Taf. II, Abb. 2 wiedergegebene Photogramm ist, so wäre es doch vielleicht möglich, ein demselben ähnliches, von einer schwach sauren, frischen Bouilloncultur von Diphtheriebacillen zu erhalten. Bedenkt man aber, dass das Präparat von einer

durch 6 Tage auf Blutserum entwickelten Cultur stammt, so schwindet jeder Zweifel, dass es sich hier um Pseudo-Diphtheriebacillen handelt. Übrigens wird kein gewissenhafter Forscher sein Urtheil aufgrund einer lediglich mikroskopischen Untersuchung abgeben, sondern sich erst nach Feststellung der sehr viel deutlicheren objectiven Merkmale entscheiden, welche die Cultur auf Agar, das Verhalten der Bouillon und der negative Ausfall des Thierversuches liefern.

Xerosebacillus. Nächst dem Hofmann-Löffler'schen Pseudo-Diphtheriebacillus ist die unter dem Namen des Xerosebacillus beschriebene Stäbchenart die wichtigste unter den diphterieähnlichen Bacillen. Dieselbe wurde — ich folge hier der in Baumgarten's Mykologie [182] gegebenen Darstellung — von Kuschbert und Neißer [176] im Jahre 1884, also gleichzeitig mit der Veröffentlichung der Löffler'schen Arbeit, beschrieben, nachdem diese Autoren ihn constant und in großer Menge in den weißlich glänzenden Schüppchen bei Xerosis conjunctivae angetroffen. Obgleich es ihnen nicht geglückt war, durch Übertragung der reincultivierten Bacillen auf gesunde Conjunctiven die Xerosis in charakterischer Form zu reproducieren, so nahmen sie doch an, dass dieselben die Erreger der in Rede stehenden Krankheit seien. Zu dem gleichen Schlusse war Leber [177] bei seinen zahlreichen Untersuchungen xerotischer Bindehäute gekommen, ja er fand die Bacillen in einem typischen Falle von xerotischer Keratomalacie nicht nur in der erkrankten Conjunctiva, Cornea und im panophtalmitischen Bulbus, sondern auch auf der Mundschleimhaut, im Epithelüberzug des Nierenbeckens, in kleinen Blutungen und Geschwüren der Darmschleimhaut. Diese Beobachtungen, die bald darauf von Schulz [178] an einem anderen Falle bestätigt wurden, schienen darauf hinzuweisen, dass es sich hier um eine allgemeine Infectionskrankheit handelt, von der die Localaffection an der Cornea nur das constanteste und hervorstechendste Symptom darstellt. Diese Anschauung ist durch die Mittheilungen von Schleich [179], von Sattler, von Fränkel und Franke [180] erschüttert und widerlegt worden. Neißer selbst hat seine Anschauung in einer späteren Arbeit [95] zurückgenommen. Die neueren Autoren (E. Schreiber [181], Weeks [183], Fick [184]) vertreten ebenso wie Baumgarten die Ansicht, dass die sog. Xerosebacillen nichts anderes als harmlose Schmarotzer des Conjunctivalsackes darstellen, welche bei allfälligen, mit verstärkter Secretion einhergehenden pathologischen Processen der Conjunctiva in lebhaftere Wucherung gerathen und gerade in den xerotischen Belägen einen dermaassen günstigen Boden finden, dass sie darin stets zu üppiger, alle sonstigen Conjunctivalschmarotzer verdrängenden Entwicklung gelangen. Die zahlreichen mit Reinculturen angestellten Impfversuche auf die Conjunctiva des Menschen wie der

Thiere sind denn auch sämmtlich negativ ausgefallen. Allerdings ersehe ich aus einer jüngsten Publication Franke's [185], dass er an der Beziehung der Bacillen zu gewissen pathologischen Zuständen, Schaumbildung bei Xerose resp. zu dem schaumigen Secret überhaupt festhält. Er hat ihn bei 120 Untersuchungen normaler Conjunctiven nicht ein einzigesmal gefunden. Im Gegensatz dazu constatierte C. Fränkel [63] bei seinen gemeinsam mit Uhthoff durchgeführten Untersuchungen das relativ häufige Vorkommen eines dem Xerosebacillus ähnlichen Stäbchens, in dem er eine abgeschwächte Varietät des Diphtheriebacillus vermuthet.

Die Bacillen werden von Neißer als kurze, schmale Stäbchen beschrieben, etwa 4mal so lang als breit. Die meisten derselben zeigen einen querverlaufenden Theilungsspalt, wodurch sie in zwei nahezu quadratische Hälften zerlegt werden. Nach Neißer sollen die Stäbchen Eigenbewegung besitzen, nach den übrigen Autoren unbeweglich sein. Die Ähnlichkeit mit den Diphtheriebacillen wird vor allem dadurch hervorgebracht, dass neben diesen Formen noch lange, zu Fäden ausgewachsene Bacillen vorkommen, deren Enden keulenförmig verdickt sind, und deren Inhalt eine ganz ähnliche Differenzierung des Protoplasmus zeigt, wie es S. 75 von den Diphteriebacillen beschrieben. Die dort angeführten Beobachtungen von Neißer und Ernst über das tinctorielle Verhalten der chromatischen und der Hüllsubstanz sind an Bacillen erhoben worden, die sie aus der Conjunctiva isolierten und als Xerosebacillen bezeichneten.

Auch bezüglich der Culturen besteht eine weitgehende Uebereinstimmung. Weitaus am besten gedeihen die Xerosebacillen auf Blutserum, worauf sie weiße, saftig glänzende Colonien und Leisten bilden. Auf Agar wird das Wachsthum bald als schleierartig, bald als ein üppiger grauweißer Belag beschrieben. Glycerinzusatz zum Agar ist förderlich. Auf Bouillon rasches Wachsthum mit Flockenbildung. Auf Kartoffel und Gelatine soll nach Fränkel und Franke das Wachsthum ausbleiben, nach Neißer dagegen vorhanden sein. In Bouillon bilden sich schon nach 24 Stunden reichliche, der Wand des Glases anhaftende Flöckchen, eine Säuerung derselben tritt nicht ein (Neißer). Sauerstoffabschluss verhindert die Entwicklung. Im Thierversuche sind sie nicht pathogen.

Aus den vorliegenden Schilderungen ist es wahrscheinlich, dass die von den verschiedenen Autoren als Xerosebacillen beschriebenen Arten nicht untereinander identisch waren. Zählt doch Neißer selbst eine Reihe von Unterschieden zwischen den von ihm gefundenen und den Xerosebacillen von Fränkel und Franke auf. Es ist demnach auch nicht möglich zu entscheiden, ob es sich hier um abgeschwächte Löffler'sche Stäbchen, um unseren Pseudo-Diphtheriebacillus oder um verwandte selbständige Arten handelt. Während der von Fränkel und

Franke geschilderte Bacillus dem Diphtheriebacillus näher zu stehen scheint, stimmt die von Neißer gegebene Beschreibung in vielen Punkten mit dem für den Löffler-Hofmann'schen Pseudo-Diphtheriebacillus charakteristischen Verhalten überein: üppiges Wachsthum auf Agar, keine Säurebildung auf Fleischbrühe. Entwicklung bei 16—18° etc.

Ich selbst habe nur gelegentliche Untersuchungen über das Vorkommen dieser Bacillen im Conjunctivalsacke angestellt. Die beiden in der Tabelle aufgezählten Fälle N. 81 und N. 82 ergaben die Anwesenheit virulenter Diphtheriebacillen. Außerdem hatte ich zweimal Gelegenheit, Culturen diphtherieähnlicher Bacillen zu untersuchen, die von Patienten der Grazer ophthalmologischen Klinik stammten. Sie rührten von einem als Pemphigus corneae und einem als Keratitis neuroparalytica [186] bezeichneten Falle her; sie stimmten in ihren Wachsthumseigenthümlichkeiten mit dem Hofmann-Löffler'schen Pseudo-Diphtheriebacillus überein. Im Thierversuche waren sie nicht pathogen. Es ist damit das Vorkommen des Hofmann-Löffler'schen Diphtheriebacillus im Conjunctivalsacke nachgewiesen, womit selbstverständlich noch nichts über die Stellung der sog. Xerosebacillus und der anderen dort gefundenen diphtherieähnlichen Stäbchen ausgesagt ist. Babes [30] hat bei Trachom in 8 Fällen einen ähnlichen nicht pathogenen Bacillus gezüchtet. Deyl [288] berichtet über einen diphtherieähnlichen, zu Keulen und Fäden auswachsenden Bacillus, welchen er in 15 Fällen von Chalazionbildung in dem Inhalt des Sackes gefunden und als Erreger dieser Erkrankung ausspricht. Er konnte damit bei Thieren einen dem menschlichen Chalazion ähnlichen Process hervorrufen, während subcutane Injection ohne Störung ertragen wurde. Die Bouilloncultur nimmt nach einigen Tagen saure Reaction an.

Schon Neißer hat angegeben, dass die von ihm als Xerosebacillen beschriebenen Stäbchen oder doch nahe verwandten Arten auch an anderen Orten gefunden werden: in dem Eiter des Ulcus molle, dem Secret von Ulcera cruris, dem Vaginalausfluss etc. Auch im Innern des Körpers sind sie allerdings neben anderen pathogenen Arten nachgewiesen. Ortmann [58] fand in dem Eiter einer Convexitäts-Maningilis neben den Fraenkelschen Pneumococcen einen ähnlichen nicht pathogenen Bacillus, den er mit dem Hofmann-Löffler'schen Pseudo-Diphtheriebacillus identificiert. Gelegentlich der bacteriologischen Untersuchung ascitischer Flüssigkeit entwickelte sich auf den sonst sterilen Agarröhren eine Colonie mit Stäbchen, die sich gleichfalls als Pseudo-Diphtheriebacillen herausstellten. Ich würde nicht daran zweifeln, dass es sich hierbei um eine zufällige, aus der Luft stammende Verunreinigung handelte, wenn nicht Tavel und Laur [187] in den von ihnen untersuchten peritonitischen Exsudaten gleichfalls wiederholt diphtherieähnliche Bacillen gefunden haben würden.

Babes [90] gibt an, ein dem Diphtheriebacillus ganz ähnliches Stäbchen, „welches aber weniger sicher pathogen wirkte", in einem Falle hereditärer Lues am Rande eines perforierenden Gaumengeschwüres und im Innern der Milz und der Lungen, sowie bei 3 Fällen in den Organen von Leprösen [159] gefunden zu haben.

In derselben Arbeit erwähnt Babes noch einiger anderer bei Tonsillitis gefundenen Arten, die in diese Gruppe gehören und sogar pathogene Eigenschaften besitzen, jedoch durch abweichendes Verhalten gegenüber der Tinction oder die Anwesenheit von Sporen sich von den Diphtheriebacillen unterscheiden sollen. Die Zahl der gefundenen und noch zu findenden Varietäten ist damit gewiss noch nicht erschöpft. Betreffs der Frage, ob man dieselben auch fernerhin zu trennen oder nur als zufällige Varianten einer einzigen Art aufzufassen hat, stehe ich auf dem Standpunkt, dass die Verschmelzung zweier different beschriebenen Arten erst dann berechtigt ist, wenn die Überführung der einen Art in die andere mit **allen** für diese charakteristischen Eigenschaften gelungen ist. Löffler, der Gelegenheit hatte, die sog. Xerosebacillen mit seinen eigenen Culturen zu vergleichen, hat das Resultat dieser Untersuchung mit folgenden Worten ausgesprochen:

„Nach den Beschreibungen der betreffenden Autoren schienen mir die Xerosebacillen und die gonidienbildenden Bacterien Neißers morphologisch den Diphtheriebacillen sehr nahe zu stehen. Bereitwilligst wurden mir auf meine Bitte von den Herren Neißer und Ernst Culturen ihrer Bacillen übersandt. Ich überzeugte mich an Parallelculturen von deren Formähnlichkeit sowohl als auch von den constanten culturellen Unterschieden, welche sie darboten. Meerschweinchen gegenüber zeigten sich all diese Culturen inoffensiv. Die sog. Xerosebacillen, die Neißer'schen Bacillen aus verschieden Geschwüren, die von Babes untersuchten, in 3 Fällen von Trachom gezüchteten Bacillen gehören wahrscheinlich alle, wie auch Babes anzunehmen geneigt ist, mit den Diphtheriebacillen in eine Gruppe oder natürliche Familie. Alle sind sie durch die eigenthümliche Kolbenbildung und durch isoliert färbbare Körnchen in ihrem Innern ausgezeichnet. Sie bieten bei genauen Vergleichen kleine, aber constante morphologische und culturelle Verschiedenheiten dar."

Ich habe in der vorstehenden Schilderung absichtlich die morphologischen und culturellen Unterschiede in erste, das abweichende Verhalten der Virulenz erst in zweite Linie gestellt, weil auf die ersteren hin die Trennung des Hofmann-Löffler'schen Pseudo-Diphtheriebacillus und verwandten Arten gegenüber den echten gegründet ist. Es ist richtig, dass Hofmann und Löffler gerade durch die fehlende Virulenz auf die Besonderheit des Pseudo-Diphtheriebacillus aufmerksam gemacht wurden, allein schon Hof-

mann und Beck war das Vorkommen abgeschwächter Diphtherieculturen bekannt, welche bei Thieren keinerlei Erkrankung hervorzurufen imstande waren, und deren Unterscheidung von den Pseudo-Diphtheriebalillen nur aufgrund der culturellen Merkmale erfolgte. Aufgrund dieser war er als eine besondere, durch morphologische und culturelle Kennzeichen genügend charakterisierte und von dem Löffler'schen Bacillus zu trennende Art aufgefasst worden. Das verschiedene Verhalten gegenüber dem Thierkörper war nur eine weitere Bestätigung dieser Auffassung.

Eine Änderung und, um es gleich zu sagen, eine Verwirrung dieses bis dahin feststehenden und allgemein anerkannten Begriffes erfolgt durch die bekannten Untersuchungen Roux und Yersin's, welche dem Pseudo-Diphtheriebacillus in ihrem 3. Mémoire ein besonderes Capitel widmen. Sie bestätigen zunächst das Vorkommen eines nicht pathogenen diphtherieähnlichen Bacillus mit den von den deutschen Autoren beschriebenen Eigenschaften. Derselbe unterscheidet sich von den echten Diphtherieculturen durch die etwas kürzeren Formen, die üppigere Entwicklung auf Bouillon, das Wachsthum bei niedrigerer Temperatur, die stärkere Entwicklung auf Agar. Die Bouillon soll anfangs sauer, dann aber alkalisch werden und dieser Wechsel viel rascher eintreten als bei dem echten Diphtheriebacillus. Mit Ausnahme dieses letzten Punktes sind es die gleichen Merkmale, welche die deutschen Autoren zur Trennung der beiden Arten bestimmten. Roux und Yersin weichen aber in einem Punkte von denselben ab, indem sie nämlich diese Unterschiede für nicht constant und jedenfalls für viel zu geringfügig erklären, als dass man daraufhin Schlüsse auf die Zusammengehörigkeit oder Verschiedenheit der beiden Arten gründen könnte: „*Les différences morphologiques que l'on a relevées entre eux sont si faibles qu'elles ne prouvent rien.*" Vergebens suchen wir noch einen Beweis für diese Behauptung. Wir finden weder hier noch an anderen Orten Angaben oder Versuche, wonach die für den Pseudo-Diphtheriebacillus charakteristischen Merkmale bei einem zweifellosen Diphtheriebacillus vorhanden gewesen sind oder umgekehrt; wir finden auch keinerlei Anhaltspunkte, dass diese Merkmale bei der Fortzüchtung einer und derselben Cultur erschienen oder, wenn sie einmal vorhanden, verschwunden wären. Und doch wären die französischen Autoren verpflichtet gewesen, einen solchen Nachweis zu erbringen oder doch wenigstens zu versuchen, nachdem die an den verschiedensten Orten und an von den verschiedensten Autoren ausgeführten Untersuchungen zu einer so auffällig übereinstimmenden Schilderung ihrer Eigenschaften geführt haben.

Ich habe dieser Frage meine specielle Aufmerksamkeit zugewendet und die sämmtlichen erhaltenen Culturen der Pseudo-Diphtheriebacillen, sowie eine direct von

Hofmann stammende Cultur, welche Professor Gruber dem Laboratorium zur Verfügung gestellt, durch längere Zeit und auf den verschiedenen Nährböden fortgezüchtet. Es gelingt dies leicht auf Agarnährböden, während die Diphtheriebacillen nach meinen Erfahrungen leicht dabei eingehen. Ich konnte dabei zwar unter Umständen bei schlechten Nährböden und seltener Übertragung der Cultur eine schwächere langsamere Entwicklung, niemals aber eine Änderung der Culturen in dem Sinne beobachten, dass sie das für Diphtherie charakteristische Aussehen annahmen. Umgekehrt wird von mehreren Seiten behauptet, dass bei lang fortgesetzter Züchtung der Diphtheriebacillen auf künstlichen Nährböden, insbesondere auf Glycerinagar eine allmähliche Gewöhnung an den anfangs wenig zusagenden Nährboden und später eine üppige Entwicklung auf Agar zustande komme. Gleichzeitig damit geht eine Verminderung der Virulenz Hand in Hand (vergl. voriges Capitel). Jedoch zeigten diese auf natürlichem Wege abgeschwächten Culturen zumeist das gerade Gegentheil von einer Anpassung an den neuen Nährboden; sie waren entschieden dürftiger als die virulenten Culturen, von den sie abstammten. Auch sonst ist mir keine Beobachtung bekannt, in welcher parallel mit der Abnahme der Virulenz die vegetativen Fähigkeiten der Stäbchen sich in der Richtung der Pseudo-Diphtheriebacillen hin verändert haben und doch müsste man dies erwarten, wenn wirklich eine constante Wechselwirkung zwischen diesen beiden Functionen bestände.

Wohl aber habe ich unter den zweifellosen (virulenten) Diphtherieculturen einzelne gefunden, die auf frisch bereitetem Glycerinagar eine üppigere Strichcultur gaben, so dass man an Verwechlung mit dem Pseudodiphthericus denken konnte. Indes war die Entwicklung auch hier eine deutlich langsamere, niemals kam es zur Bildung saftig weißer Colonien; im Nothfalle konnte immer noch durch Prüfung der Stichcultur und der Säurebildung in Bouillon der wahre Charakter der Cultur festgestellt werden.

Indem so Roux und Yersin die morphologischen und die culturellen Unterschiede der von ihnen erhaltenen diphtherieähnlichen Culturen principiell unberücksichtigt lassen, wurden sie naturgemäß zu dem Schlusse geführt, dass einzig das Vorhandensein resp. das Fehlen der pathogenen Wirkung auf den Thierkörper das brauchbare Unterscheidungsmerkmal der ähnlichen Culturen darstellen: *les organismes ne peuvent être distingués que par leur action sur les animaux.* Diejenigen, welche den Tod der Thiere unter den charakteristischen Erscheinungen hervorrufen, sind Diphtheriebacillen; diejenigen, welche sich als unschädlich erwiesen, bezeichneten sie mit dem schon früher von Löffler und Hofmann für eine ganz bestimmte Bakterienart gebrauchten Worte: Pseudo-Diphtheriebacillus. Sie machten dabei die unerwiesene und vorläufig auch unberechtigte Voraussetzung, dass es überflüssig sei, innerhalb der Gruppe der diphtherieähnlichen, aber nicht virulenten Bacillen weitere Unterscheidungen zu machen, und vereinigten so die bis zur Unwirksamkeit gegen Meerschweinchen abgeschwächten Diphtheriebacillen, die von den deutschen Autoren beschriebenen Pseudo-Diphtheriebacillen, den sog. Xerosebacillen etc. unter einen gemeinsamen Namen und Begriff. Das, was Roux und Yersin mit diesem Worte be-

zeichnen, ist viel umfassender, jedenfalls etwas durchaus Verschiedenes von dem Pseudo-Diphtheriebacillus der deutschen Autoren und wir können den ersteren den Vorwurf nicht ersparen, dass sie dadurch, dass sie den bereits vergebenen Namen zur Bezeichnung dieses neuen Begriffes verwendet, den Anstoß zu der heute bestehenden Unklarheit gegeben haben. Wir werden uns dieser doppelten Bedeutung des Wortes erinnern müssen, um die nach vielen Beziehungen abweichenden Resultate zu verstehen, welche die französischen Autoren bei ihren Untersuchungen über den Pseudo-Diphtheriebacillus zu Tage gefördert haben.

Schon bei der Untersuchung der an unzweifelhafter Diphtherie Erkrankten hatten Roux und Yersin in wechselnder Menge Bacillen gefunden, welche, morphologisch und culturell durchaus mit den Löfflerschen Stäbchen übereinstimmend, im Thierversuch eine sehr viel geringere Virulenz aufwiesen, ja dieselbe vollständig vermissen liessen. Sie fielen nach der Definition dieser Autoren in den Begriff des Pseudo-Diphtheriebacillus. Dieser Befund veranlasste sie, nach dem Vorkommen dieser Bacillen auch bei gesunden oder doch nicht an Diphtherie erkrankten Personen zu suchen. Es ergab sich, dass dieselben sehr häufige, wenn nicht regelmäßige Bewohner der menschlichen Rachenhöhle sind. Unter 4 Patienten des Hôpital des enfants malades in Paris, die wegen verschiedenartiger Erkrankungen aufgenommen worden, hatten 18 den Pseudodiphthericus im Rachen. Um den Einwand zu beseitigen, dass hier inmitten des Spitales und einer großen Stadt vielleicht doch eine Berührung mit diphtherischem Virus nicht ausgeschlossen werden könne, wiederholten sie ihre Untersuchungen in einem Pensionate in Caen, einem gesunden, an der Meeresküste gelegenen Städtchen, wo seit langer Zeit kein Fall von Diphtherie vorgekommen war. Das Resultat war, dass von 59 Schülern bei nicht weniger als 26 der Pseudo-Diphtheriebacillus im Rachen nachzuweisen war. Es wurden ferner untersucht 6 Fälle von einfacher Angina, darunter 2 mit positivem Erfolge; 7 Masernkranke, bei denen er 5mal gefunden wurde. Freilich war die Zahl der Colonien des Pseudo-Diphteriebacillus, die sich auf dem mit Rachenschleim beschickten Röhrchen entwickelten, eine sehr geringe, zwischen 1—4 Colonien schwankend, so dass man schon bei der einfachen Betrachtung die Annahme ausschliessen konnte, dass es sich hier vielleicht um Diphtherie handeln könnte. Nur bei der die Masern begleitenden Angina waren die Colonien zahlreicher; dieselbe scheint sonach ein besonders günstiges Terrain für die Entwicklung des Pseudo-Diphtheriebacillus darzustellen. Auch rufen diese Bacillen, wenn sie Meerschweinchen injiciert werden, nicht selten Ödem der Impfstelle hervor, während die Bacillen sich sonst im Thierversuch als durchaus harmlos erwiesen.

Die Angaben Roux und Yersin's bezüglich des Vorkommens des Pseudo-Diphtheriebacillus in der Rachenhöhle gesunder Personen sind in auffälliger Uebereinstimmung mit denen von Hofmann und Beck, welche denselben gleichfalls bei $^1/_3$—$^1/_2$ der untersuchten Fälle gefunden haben. Alle anderen deutschen Autoren betonen das seltene Vorkommen desselben. Nachdem kein Grund vorliegt, die Glaubwürdigkeit der einen wie der anderen Beobachter in Zweifel zu ziehen, wird man wohl annehmen dürfen, dass thatsächlich große örtliche und zeitliche Schwankungen in der Verbreitung dieses Bacillus bestehen. Ich habe bei den fortlaufenden bacteriologischen Untersuchungen gesehen, dass auch andere durch die Form der Colonien auffälligen Mikroorganismen, so eine weiß wachsende Streptothrixart zu gewissen Zeiten in den aus Rachen- oder Trachealschleim angelegten Agarplatten häufig und in großer Zahl gefunden wurde, zu anderen Zeiten aber vollständig fehlte. Auch das häufigere Vorkommen des Pseudo-Diphtheriebacillus bei Masernkranken stimmt mit meinen eigenen Erfahrungen überein. (Vergl. S. 197.)

Auffällig ist nur, dass Roux und Yersin auch solche Culturen zu den Pseudo-Diphtheriebacillen rechnen, deren Injection bei Meerschweinchen deutliche Ödeme hervorrief. Es würde dies eher dafür sprechen, dass es sich hier um abgeschwächte Diphtheriebacillen handelt, die ja Roux und Yersin ebenfalls zu den Pseudo-Diphtheriebacillen rechnen. Sicherlich ist dies der Fall bei einem Theile derjenigen Pseudo-Diphtheriebacillen, welche im Verlaufe und nach Abschluss günstig verlaufender Diphtherien im Rachen gefunden werden, und von welchen Roux und Yersin selbst annehmen, dass sie durch Abnahme der Virulenz aus den früher vorhandenen vollvirulenten Stäbchen hervorgehen sollen. Dagegen ist kaum ein Zweifel möglich, dass die Angaben, die Roux und Yersin über das häufige Vorkommen eines nicht pathogenen diphtherieähnlichen Stäbchens in der Rachenhöhle gesunder Personen machen, sich ebenso wie bei Hofmann und Beck auf den Pseudo-Diphtheriebacillus der letztgenannten Autoren, eine von dem Löffler'schen Bacillus vorläufig zu unterscheidende Bacterienart, beziehen. Während aber diese ihren Pseudo-Diphtheriebacillus mittels des Culturverfahrens von dem bis zum Schwunde der Virulenz abgeschwächten Löffler'schen Bacillus differenzieren, werfen Roux und Yersin diese beiden zusammen und finden so ihren Pseudo-Diphtheriebacillus in einer noch größeren Zahl der Fälle und unter Verhältnissen, welche bald auf einen Parasitismus in der Rachenhöhle, bald auf innige Beziehungen zum diphtherischen Processe hindeuten.

Diese zweifache Bedeutung des Wortes kommt in den eigenen Worten der Autoren am deutlichsten zum Ausdruck an der Stelle, wo sie sich über das Verhältnis ihres Pseudo-Diphtheriebacillus zum echten

Diphtheriebacillus aussprechen. *Sind diese Thatsachen geeignet, ein Licht zu werfen auf die Beziehungen, die zwischen den beiden Bacillen bestehen? Auf der einen Seite scheint es, als ob die Thatsache, dass der Pseudo-Diphtheriebacillus so häufig im Rachen gesunder Personen und bei nicht diphtherischen Anginen gefunden wird, jeden Gedanken an eine Verwandtschaft zwischen beiden ausschließt. Auf der anderen Seite muss man bedenken, dass der nichtvirulente Bacillus nur sehr spärlich bei den tödtlich verlaufenden, sehr reichlich bei den gutartigen Diphtherien gefunden wird; dass er auch bei schweren Diphtherien in dem Maße häufiger wird, als sie sich einem günstigen Ausgange nähern; dass er endlich auch bei Personen, die soeben eine Diphtherie überstanden, in viel größerer Menge gefunden wird als bei Gesunden, die niemals an Diphtherie erkrankt waren. Angesichts dieser innigen Beziehungen fällt es schwer anzunehmen, dass die beiden Arten gar nichts mit einander zu thun haben sollen. Die morphologischen Unterschiede, die man gefunden, sind so geringfügig, dass sie nichts beweisen. Die beiden Bacterienarten können nur mittels des Thierversuches unterschieden werden; dieser Unterschied in der Virulenz beweist aber nichts dagegen, dass sie nicht einer und derselben Art angehören. In Bezug auf die Form und auf die Cultur unterscheiden sich der Pseudo-Diphtheriebacillus und der Löffler'sche nicht mehr als ein virulenter und ein bis zur Unwirksamkeit abgeschwächter Mitzbrandbacillus, die doch beide von einer und derselben Cultur abstammen können. Weiters ist die Unterscheidung zwischen virulenten und nicht virulenten Bacillen eine willkürliche, und auch unter den virulenten Culturen finden sich alle möglichen Uebergänge von dem Bacillus, der die Meerschweinchen in wenigen Stunden tödtet, bis zu demjenigen, der nur ein geringes Ödem verursacht . . . . Mit welchem Rechte soll man diejenigen abtrennen, die einen noch geringeren Grad von Virulenz im Thierversuche zeigen? . . . Es finden in der Natur sich alle Zwischenglieder zwischen dem echten und dem Pseudo-Diphtheriebacillus, sie stehen zu einander in demselben Verhältnisse wie der virulente Bacillus zu dem bis zur Unwirksamkeit abgeschwächten Bacillus der gleichen Art.*" Den directen Beweis für diese Annahme suchten die Autoren alsdann dadurch zu erbringen, dass sie auf experimentellem Wege den virulenten Bacillus abzuschwächen, dem künstlich oder von Natur aus abgeschwächten wieder seine frühere Virulenz zu verschaffen suchten. Wir haben über diese Versuche schon im vorigen Capitel ausführlich berichtet und darauf hingewiesen, dass dieselben, so interessant sie an und für sich sind, für die Frage der Identität der Diphtherie- und der Pseudo-Diphtheriebacillen keine Beweiskraft besitzen.

Ich habe die Ausführungen der französischen Autoren im Wortlaute gebracht, weil dieselben der Wendepunkt in der Geschichte des bis

dahin wenig beachteten Pseudo-Diphtheriebacillus und die Grundlage für eine neue und originelle Hypothese über die Entstehung der Diphtherie geworden sind. Wir werden uns später mit derselben zu beschäftigen haben. An dieser Stelle will ich nur auf die Argumente eingehen, welche zugunsten der Annahme vorgebracht sind, dass der Pseudodiphthericus in der That nichts anderes als die abgeschwächte Form des echten Diphtheriebacillus ist. Wir werden uns die Beantwortung dieser Frage erleichtern, wenn wir dieselben für die zwei wichtigsten Gruppen der von Roux und Yersin unter dem Namen des Pseudo-Diphtheriebacillus zusammengefassten Bacterien getrennt besprechen. Für jene Culturen, welche morphologisch und culturell mit den Löffler'schen Stäbchen übereinstimmen, kann mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass es sich trotz der mangelnden Virulenz um echte Diphtheriebacillen handelt oder doch handeln kann. Es ist das Verdienst der Pasteur'schen Schule, gezeigt zu haben, dass die Virulenz der pathogenen Bacterien keine constante Größe, sondern durch äußere Einflüsse herabgesetzt und gesteigert werden kann, und speciell für den Diphtheriebacillus haben die interessanten Versuche von Roux und Yersin den experimentellen Nachweis geführt, dass der virulente Bacillus bis zu dem Grade abgeschwächt werden kann, dass er, Meerschweinchen injiciert, keinerlei krankhafte Störung mehr hervorruft. Ebenso ist es ihnen gelungen, künstlich oder natürlich abgeschwächte Bacillen, welche bei Meerschweinchen nurmehr leichte Ödeme hervorriefen, zur vollen Virulenz zurückzubringen. Die Zugehörigkeit solcher, Meerschweinchen gegenüber kaum mehr pathogenen Bacillen zum echten Diphtheriebacillus, mit dem sie auch morphologisch und culturell übereinstimmen, kann nicht in Zweifel gezogen werden. Man braucht in diesem Falle auch gar nicht anzunehmen, dass der Diphtheriebacillus einer so specifischen Eigenschaft, wie es die Toxinbildung ist, wirklich verlustig gegangen ist. Es ist, wie Roux und Yersin ausführen, sehr wohl denkbar, dass die scheinbar nicht pathogenen Bacillen gegenüber einem noch empfindlicheren Thierkörper sich als virulent erweisen könnten, oder dass es auf irgend eine Methode gelingen würde, die gesunkene Virulenz so weit zu steigern, dass sie wieder bei dem gewöhnlichen Thierversuche erkennbar würde.

Sehr viel schwieriger liegt die Frage bezüglich derjenigen diphtherieähnlichen, für Thiere nicht pathogenen Bakterienarten, welche im Aussehen, wie in der Cultur gewisse, wenn auch geringfügige Abweichungen von den Löffler'schen Bacillen zeigen: ich meine hier die S. 208 erwähnten Arten und insbesondere den von Hofmann und Löffler beschriebenen Pseudo-Diphtheriebacillus. Der Mangel der Virulenz spricht

an sich nicht gegen die Zugehörigkeit zu den Diphtheriebacillen. Die Ähnlichkeit in Bezug auf Form und Cultur sowie die biologischen Verhältnisse ist groß. Nur bei einem speciell darauf gerichteten vergleichenden Studium gelingt es, mittels des Culturverfahrens die Unterscheidungsmerkmale herauszufinden; aber allerdings: sie sind constant und in jedem einzelnen Falle auffindbar. Welchen Wert kann man denselben beimessen? Sind sie genügend, um, wie die Mehrzahl der deutschen Bakteriologen sagt, von dem Diphtherie- und dem Pseudo-Diphtheriebacillus als zwei verschiedenen Arten zu sprechen, oder handelt es sich hier, wie Roux und Yersin annehmen, um einen und denselben Bacillus einmal im virulenten, einmal im stark abgeschwächten Zustande?

Vor der Beantwortung dieser Frage ist es zweckmäßig, sich darüber zu einigen, was man unter Bacterienart versteht. Es ist zur Genüge hervorgehoben, dass eine brauchbare, streng wissenschaftliche, botanische Eintheilung der Spaltpilze nicht existiert. Die heute übliche Bezeichnung der Bacterienarten verdankt ihre Entstehung der Koch'schen Schule, welche die Summe der constant unter gewissen Vegetationsbedingungen in Erscheinung tretenden Merkmale als charakteristisch für die betreffende Bacterienart erklärte. Jede Abweichung von dem einmal festgestellten Typus genügte, wenn sie sich als constant erwies, um die Aufstellung einer neuen Art zu rechtfertigen. Die Bacteriologie verdankt dieser Lehre ihre glänzendsten Erfolge: die Trennung der Arten, die Erkenntnis des beschränkten Formenkreises, der culturellen Merkmale, kurz die Lehre von der Specifität der heutigen Bacterienarten. Es ist allerdings nicht zu leugnen, dass gegen diese allzu strenge Auffassung, seit man die Variabilität der Bacterien in Bezug auf einige ihrer wichtigsten Eigenschaften bemerkt hat, Bedenken laut wurden und dass die Anschauungen über den Wert der unterscheidenden Merkmale sich änderten. Es ergibt sich neuerdings das berechtigte Bestreben kund, innerhalb der demselben Formenkreis angehörigen Bacterien die einander nahestehenden Arten zu natürlichen Gruppen und Familien zu vereinigen, wie sie ja auch phylogenetisch wohl auf einen gemeinsamen Stamm zurückzuführen sind. Es ist anzunehmen, dass innerhalb solcher natürlicher Familien sich Zwischenformen und Übergänge zwischen einzelnen Bacterienarten finden, ja selbst dass sich infolge der Verschiedenartigkeit der äußeren Lebensbedingungen und dank der enormen Anpassungsfähigkeit der Spaltpilze solche fortwährend neubilden und vielleicht durch besondere äußere Verhältnisse, durch künstliche Versuchsanordnung in kürzeren Zeiträumen hervorgebracht werden können. Es wird also die Überführung der einen Bacterienart in eine andere derselben Gruppe gewiss im Bereiche der Möglichkeit liegen. Solange dieselbe aber nicht zweifellos und in Bezug auf alle der neuen Art zukommenden Merkmale gelungen ist, wird man gut daran thun, dem Rathe R. Kochs zu folgen, „in der Trennung der Bacterienarten möglichst sorgfältig zu verfahren und die Grenzen für die einzelnen Arten eher zu eng als zu weit zu ziehen."

Um nun zur Frage nach dem Verhältnisse des Pseudo-Diphtheriebacillus zum Diphtheriebacillus zurückzukehren, so müssen die beiden Bacterien angesichts der constanten und von allen Autoren übereinstimmend angegebenen Unterscheidungsmersmale als zwei verschiedene

und selbständige Arten im Sinne der Koch'schen Schule angesprochen werden. Auf der anderen Seite ist ihre nahe Verwandtschaft, die Zugehörigkeit zu derselben Familie und phylogenetischen Reihe außer Zweifel. Sollte nicht die Umwandlung der einen Art in die andere nicht gelegentlich einmal in einem kürzeren Zeitraume oder, wie Roux und Yersin wollen, unter dem Einfluss der im Laboratorium hergestellten oder in der Rachenhöhle des erkrankten und genesenden Menschen gegebenen Bedingungen geradezu regelmäßig, gleichsam unter unseren Augen sich vollziehen? Der Vorgang, dass eine formbeständige, wohlcharakterisierte Bacterienart sich in so kurzer Frist und ohne wesentliche Veränderung der äußeren Bedingungen in eine andere verwandelt, dass sie gleichzeitig mit dieser Änderung der morphologischen und culturellen Eigenschaften eine ihr bis dahin fremde Virulenz für Thiere annimmt und diese erworbenen Eigenschaften wiederum durch unbegrenzte Zeit festhält, wäre wenn auch nicht undenkbar, so doch so auffallend und fremdartig, dass jedenfalls nur sichere und unzweideutige Beweise uns davon zu überzeugen vermöchten. Betrachten wir also die von Roux und Yersin zugunsten dieser Annahme vorgebrachten Argumente!

Die Beweisführung Roux und Yersins leidet, wie schon erwähnt, an dem principiellen Fehler, dass die culturellen Unterschiede der als Pseudo-Diphtheriebacillus bezeichneten Arten nicht beachtet und es daher unmöglich ist zu entscheiden, welche Culturen der ersten, welche der zweiten der von uns unterschiedenen Gruppen angehören. Die wichtigsten der von Roux und Yersin zugunsten der Identität angeführten Thatsachen lassen sich damit erklären, dass sie auch den bis abgeschwächten Diphtheriebacillus als Pseudodiphthericus bezeichnen, dessen Zugehörigkeit und Umwandlungsfähigkeit in das virulente Löffler'sche Stäbchen selbstverständlich nicht bezweifelt werden soll. Dies gilt gleich für die erste der von Roux und Yersin angeführten Thatsachen, wonach zwischen beiden Extremen, dem virulenten Löffler'schen Stäbchen einer-, dem harmlosen Pseudodiphthericus andererseits alle zwischen liegenden Abstufungen der Virulenz vorhanden seien. Es kann sich dies selbstverständlich nur auf den gradatim abgeschwächten Diphtheriebacillus beziehen, da ja den Pseudo-Diphtheriebacillen der deutschen Autoren niemals eine pathogene Fähigkeit zukommt noch zukommen kann. Aus demselben Grunde hat auch der Nachweis, dass es durch Symbiose mit Streptococcen gelingt, die stark abgeschwächte Virulenz wieder zu steigern, nur auf jenen, nicht auf den Hofmann-Löffler'schen Bacillus Bezug. Roux und Yersin haben dies übrigens selbst ausgesprochen: „*Wenn uns dieses Experiment (nämlich die Virulenz eines abgeschwäch-*

ten Diphtheriebacillus zu steigern) mit dem Pseudo-Diphtheriebacillus gelungen wäre, so wäre es außer Zweifel, dass derselbe nichts anderes als eine abgeschwächte Form des Diphtheriebacillus darstellt. Leider war dies nicht möglich, allein wir müssen dazu bemerken, dass es uns ebensowenig gelang, einen künstlich bis zur völligen Unwirksamkeit abgeschwächten Diphtheriebacillus wiederum zur Virulenz zurückzubringen.“ Selbst wenn dies gelungen sein würde, wäre der Beweis noch nicht erbracht, dass dasselbe auch mit dem morphologisch und culturell davon verschiedenen Hofmann-Löffler'schen Pseudo-Diphtheriebacillus der Fall wäre. Auch der umgekehrte Weg, die Abschwächung eines virulenten Diphtheriebacillus bis zur vollständigen Wirkungslosigkeit gegenüber Meerschweinchen, würde nur dann beweisend sein, wenn gleichzeitig damit die morphologischen und culturellen Eigenthümlichkeiten des Diphtheriebacillus verloren gehen und die des Pseudo-Diphtheriebacillus an die Stelle treten würden.

Den schwerstwiegenden Beweis für ihre Annahme sehen Roux und Yersin in dem Resultate ihrer Untersuchungen über das Vorkommen und die Verbreitung ihres Pseudodiphthericus. Es fand sich dabei, dass sich namentlich bei günstig verlaufenden Diphtheriefällen neben den virulenten eine wachsende Zahl von nicht pathogenen Pseudo-Diphtheriebacillen findet, welch letztere schließlich die anderen völlig verdrängen und ersetzen. Deuten diese übrigens von anderen nicht in vollem Umfange bestätigten Befunde auf innige Beziehungen des Pseudo-Diphtheriebacillus zum diphtherischen Processe, so steht dem die gleichfalls von Roux und Yersin erhobene Thatsache entgegen, dass derselbe sich auch sehr häufig im Munde gesunder Personen und an Orten findet, die durch lange Zeit von Diphtherie verschont waren und blieben. Dieser Widerspruch lässt sich, wie schon S. 113 angedeutet, am einfachsten mit der Annahme erklären, dass es sich im ersteren Falle zum Theil wenigstens um abgeschwächte Diphtheriebacillen, im zweiten dagegen um den Hofmann-Löffler'schen Pseudo-Diphtheriebacillus handelt, der von Roux und Yersin mit dem gemeinsamen Namen des Pseudo-Diphtheriebacillus bezeichnet wird. Übrigens ist auch das gleichzeitige Vorkommen des Pseudo-Diphtheriebacillus neben dem virulenten wie des nicht virulenten Diphtheriebacillus mehrfach von deutschen Autoren beschrieben und hat angesichts des Umstandes, dass der Pseudo-Diphtheriebacillus zur Zeit der Untersuchungen von Roux und Yersin auch im Munde gesunder Personen fast regelmäßig gefunden wurde, nichts Wunderbares. Ein Beweis, dass der Hofmann-Löffler'sche Pseudo-Diphtheriebacillus sich in den Diphtheriebacillus umwandelt oder in causaler Beziehung zum diphtherischen Process steht, ist damit sicherlich nicht erbracht.

Ich gelange demnach nach genauester Analyse der von Roux und Yersin vorgebrachten Beweismomente zu dem Schlusse, dass die von Hofmann und Löffler unter dem Namen des Pseudo-Diphtheriebacillus beschriebenen Bacillen nicht identisch sind mit dem, was Roux und Yersin mit diesem Namen belegen, dass die Identität oder eine Umwandlung derselben in Diphtheriebacillen nicht erwiesen und es daher gerechtfertigt ist, dieselbe wenigstens vorläufig als eine besondere und selbständige Bacterienart zu betrachten und zu führen. Es soll damit nicht in Abrede gestellt werden, dass vielleicht einmal der von Roux und Yersin erstrebte Nachweis gelingt, wie ich auch nicht anstehe zu erklären, dass manche klinische Thatsachen denn doch auf eine innigere Beziehung der Pseudo-Diphtheriebacillen zu den diphtherischen Processen hinweisen, so das Vorkommen der Pseudo-Diphtheriebacillen bei dem der diphtherischen Infection ausgesetzten Knaben Sch. Fr. und in den beiden Croupfällen, das Auftreten der Diphtherie nach Masern, das ein namentlich in den Pariser Spitälern häufig beobachtetes und gefürchtetes Ereignis ist u. A. m. Mir selbst sind zwei Fälle vorgekommen, in welchen bei Kindern, die wegen Masern sorgfältigst isoliert waren, nach Ablauf der letzteren Diphtherie mit virulenten Bacillen hinzutrat, ohne dass irgend eine Infectionsquelle nachweisbar oder auch nur denkbar gewesen wäre. Auch andere Erfahrungen, so die gleich zu erwähnenden Befunde Kopliks sprechen in diesem Sinne. Indes, wie immer die Entscheidung fallen mag, der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse zwingt uns, den morphologischen und culturellen Unterschieden der von Roux und Yersin unter dem Namen der Pseudo-Diphtheriebacillen zusammengefassten Bacterien unsere volle Aufmerksamkeit zuzuwenden, indem nur auf diesem Wege ein Urtheil über die schwebende Frage gewonnen werden kann. Die Bedeutung derselben reicht aber weit hinaus über die akademische Discussion, ob der Pseudo-Diphtheriebacillus aufgrund der genannten Verschiedenheiten als eine selbständige vom Löffler'schen Bacillus verschiedene Art aufzufassen ist oder nicht: sie gewinnt durch den Umstand, dass durch die Anwesenheit des Pseudo-Diphtheriebacillus in der Rachenhöhle gesunder oder anderweitig erkrankter Personen bei der bacterioskopischen Untersuchung Diphtherie vorgetäuscht werden kann, eine eminente praktische Bedeutung. Sind diejenigen Personen, in deren Rachenhöhle der Pseudo-Diphtheriebacillus nachgewiesen ist, als diphtherieverdächtig zu betrachten? Spielen sie eine Rolle in der Verbreitung der Krankheit? Sollen sie isoliert oder örtlich mit Desinficientien behandelt werden? Ferner, wenn wirklich die Umwandlung eines weit verbreiteten Saprophyten in den virulenten Löffler'schen Bacillus möglich ist, so wäre damit die Möglichkeit

der autochthonen Entstehung der Diphtherie, eine Thatsache von größter Wichtigkeit für die Epidemiologie, erwiesen. Wir werden uns mit diesen Fragen, die schon von Roux und Yersin aufgeworfen wurden und seitdem nicht mehr von der Oberfläche verschwunden sind, an anderer Stelle zu befassen haben. Ihre Beantwortung hängt ab von der Auffassung, die man sich von dem Verhältnisse des Pseudo-Diphtheriebacillus zum Diphtheriebacillus macht, und jeder, der sich mit bacteriologischen Untersuchungen über Diphtherie beschäftigt, ist genöthigt, Stellung zu nehmen. So haben seit dem Erscheinen der Ausführungen von Roux Yersin zahlreiche Autoren sich für und wider dieselben ausgesprochen. Dennoch ist nur wenig Neues und insbesondere keinerlei neue experimentelle Thatsachen zu dem imposanten Materiale hinzugekommen, das Roux und Yersin in ihren Untersuchungen zusammengetragen. Wir können uns daher darauf beschränken, im Nachfolgenden die diesbezügliche weitere Literatur ohne weiteren Commentar anzuführen und beginnen mit den aus der Anregung Roux hervorgegangenen französischen Arbeiten.

Die vortreffliche Studie von Morel [74] steht selbstverständlich auf dem von Roux präcisierten Standpunkt, widmet jedoch dem Pseudo-Diphtheriebacillus nur wenige Worte. In der Arbeit von Martin [75] ist die Bezeichnung Pseudo-Diphteriebacillus gänzlich verschwunden. Er unterscheidet aufgrund der Form und Lagerung der Stäbchen mehrerer Varietäten des Diphtheriebacillus: den Bacille long, der mit dem typischen virulenten Löffler'schen Bacillus identisch ist, den Bacille court, kurze plumpe, zumeist parallel gestellte Stäbchen, die im Thierversuche keine oder doch nur leichte Krankheitserscheinungen hervorrufen; endlich den Bacille moyen, der in Bezug auf Länge und Virulenz zwischen beiden steht. Die Colonien des Bacille court sind mehr weiß und feucht glänzend, fahren fort auch bei Zimmertemperatur zu wachsen, entsprechen in ihrem Verhalten durchaus dem Pseudo-Diphtheriebacillus von Hofmann-Löffler. Eine weitere Identificierung, Übertragung auf andere Nährböden hat er nicht versucht; er begnügt sich behufs Unterscheidung der Varietäten damit, die mikroskopische Untersuchung der Blutserumcolonie vorzunehmen. Thierversuche scheint er nur in geringer Zahl angestellt zu haben; er bemerkt darüber: „la virulence des ces bacilles moyens et courts doit être étudiée sur les animaux; le petit nombre d'essais que nous avons faits dans cette direction nous montre qu'ils sont le plus souvent peu actifs." Die Zahl der Fälle, in welchen dieser Bacille court gefunden wurde, ist übrigens eine geringe. Unter 53 diphtherischen Anginen 3mal, von 54 Fällen, in denen der diphtherische Process von dem Rachen nach dem Kehlkopf weitergeschritten, war bei zweien

der bacille moyen oder court vorhanden: ebenso oft unter 21 Croupfällen, in welchen die Membranen im Rachen fehlten; somit in Summa 7mal unter 200 untersuchten Patienten. Sämmtliche Fälle endeten in Genesung und boten leichte Krankheitserscheinungen dar; in dem einzigen genau mitgetheilten Falle von primärem Croup bei einem 3jährigen Kinde erscheint es sehr zweifelhaft, ob es sich überhaupt um eine Membranbildung im Kehlkopf gehandelt hat. Ueber das Vorkommen des Bacillus in der Rachenhöhle gesunder oder anderweitig erkrankter Personen wird nichts berichtet.

Die Arbeit ist vorwiegend von klinischem Wert und Interesse, der bacteriologische Theil ist nur kurz und stiefmütterlich behandelt. Zunächst ist die Ausmerzung des Wortes Pseudo-Diphteriebacillus mit Freude zu begrüßen. Es entfällt damit die sonst kaum vermeidbare, verhängnisvolle Umwechslung mit dem Pseudo-Diphteriebacillus der deutschen Autoren. Will man die nicht virulente Varietät des Diphterie-Bacillus mit dem Namen der Bacille court belegen, so ließe sich nichts dagegen einwenden, vorausgesetzt dass Martin den Nachweis erbringt, dass die genannten Veränderungen der Form und der Lagerung wirklich constant und an den Verlust der Virulenz gebunden sind, wogegen ich bereits früher (vergl. S. 87) Bedenken erhoben habe. Der Bacille court Martin's soll an die Stelle des Pseudo-Diphteriebacillus im Sinne Roux's treten, mit Zustimmung dieses Autores, wie man bei einer aus seinem Laboratorium hervorgegangenen Arbeit wohl annehmen darf. Allein, wenn dies der Fall, wohin sind dann die Bacillen geschwunden, die Roux und Yersin kurze Zeit zuvor und am nämlichen Orte als regelmäßige Bewohner der Rachenhöhle gesunder wie kranker Personen gefunden hat? Martin hat seinen Bacille court nur in 7 von 200 Fällen nachgewiesen und nicht nur bei Diphtheriekranken, sondern auch bei den 50 an anderweitigen Schleimhautaffectionen Leidenden vermisst. Ja, er bemerkt ausdrücklich: „Les formes bacillaires (dans les tubes semés) n'appartenant pas au bacille diphthérique sont très rares et ne donnent guére sur le sérum des colonies isolées."

Indes auch, wenn wir davon absehen und uns nur an jene Angaben Roux's halten, in welchen er ebenso wie Martin den abgeschwächten Diphtheriebacillus vor Augen hatte, stoßen wir auf schwer lösbare Widersprüche. Nach Roux und Yersin sollen sich bekanntlich in jedem Falle von Diphtherie neben den virulenten auch nichtvirulente Bacillen — die sogenannten Pseudo-Diphtheriebacillen — finden, welch' letztere dann im Falle eines günstigen Verlaufes mehr und mehr überwiegen, um schließlich die anderen zu verdrängen. Ich habe schon früher ausgeführt, dass weder ich noch andere diesen von Roux und Yersin

so überzeugend geschilderten Vorgang bestätigen konnten. Merkwürdigerweise findet sich aber auch bei Martin keine Andeutung des Verhaltens. Er unterscheidet von vornherein Fälle mit Bacille long, Fälle mit bacille court und stellt darnach die Prognose. Ein Nebeneinander oder eine Ablösung der beiden Formen ist mit keiner Sylbe erwähnt, und doch hätte ihm dies selbst bei einer nur einmal ausgeführten Untersuchung nicht entgehen können. Die Angaben Martins bezüglich des Vorkommens seines bacille court stehen im Widerspruche mit den Befunden Roux' sowohl, als denen der deutschen Autoren, und ich ziehe daraus den Schluss, dass die von ihm geübte Methode der einfachen mikroskopischen Untersuchung der Blutserumcolonien ohne weite Verimpfung und ohne Thierversuch nicht einmal zur sicheren Erkennung der Diphtherie, geschweige denn zur Unterscheidung der virulenten und der nichtvirulenten Diphtheriebacillen oder der ihnen ähnlichen Bacterien genügt.

Bei den deutschen Bacteorologen, wo man durch die Schilderungen Löfflers und Hofmann's sich gewöhnt hatte, den Pseudo-Diphtheriebacillus als eine selbständige und wohl charakterisierte Bakterienart betrachten zu lernen, begegneten die Lehre Roux's und die daran geknüpften Folgerungen zunächst einer vorsichtigen, fast ablehnenden Haltung. Gleichwohl haben sich auch hier namentlich in jüngster Zeit die Stimmen gemehrt, die sich zu ihren Gunsten aussprechen. In entschiedenster Weise ist dies aber erst geschehen durch die im März 1893 erschienene Publication von C. Fränkel.[13] Gelegentlich einer gemeinsam mit Uhthoff angestellten Untersuchung der Mikroorganismen des Conjunctivalsackes wurde seine Aufmerksamkeit auf eine nicht selten vorkommende Stäbchenart gelenkt, welche morphologisch wie in der Cultur durchaus mit dem Diphtheriebacillus übereinstimmte, sich jedoch im Thierversuch als harmlos erwies. Dieser Befund führte ihn zu einer Erörterung der Frage des Pseudo-Diphtheriebacillus und ihrem Verhältnisse zum Löffler'schen Bacillus, wobei er, dem Gedankengange und den Argumenten Roux's folgend, die culturellen Merkmale, nach welchen man bisher die einzelnen Arten der diphtherieähnlichen Bacillen unterschied, als unbeständig und ungenügend zur Trennung der Arten erklärt. *Am wenigsten*, schreibt er, *ist das verschiedene Verhalten im Thierversuch geeignet, eine Trennung von den Diphtheriebacillen zu rechtfertigen, indem die pathogene Fähigkeit das wandelbarste Stück im Charakter vieler Bacterienarten darstellt.* Speciell in dem vorliegendem Falle sei durch Roux und Yersin erwiesen, dass man die Diphtherie- und die Pseudo-Diphtheriebacillen künstlich in einander verwandeln könne; sie seien demnach nicht als zwei verschiedene Mikroorganismen, sondern als Angehörige der gleichen Bacterienart zu betrachten. Indem er unter dieser Vor-

aussetzung alle in der Literatur verzeichneten Befunde von nicht pathogenen diphtherieähnlichen Bacillen als den Diphtheriebacillen zugehörig betrachtet, gelangt er zu dem Schlusse, „*dass bei echter Diphterie virulente und abgeschwächte Löffler'sche Bacillen auftreten, dass die letzteren aber auch unter pathologischen Verhältnissen angetroffen werden, die außerhalb des Machtbereiches der Diphtherie liegen, dass sie endlich sogar häufige Bewohner der ganz gesunden Schleimhaut des Mundes oder Pharynx sind.*“ Mit dieser die Specifität des Diphtheriebacillus ernstlich bedrohenden Annahme sucht Fränkel den Widerspruch zu lösen, der durch das Zusammenwerfen des Hofmann—Löffler'schen Pseudo-Diphtheriebacillus mit dem abgeschwächten Diphtheriebacillus hervorgerufen war. Nachdem er sich ausschließlich auf die Angaben und die Untersuchungen von Roux und Yersin stützt, kann ich hier auf die frühere Kritik der letzteren verweisen. Die eigenen Ergebnisse der Untersuchungen Fränkel's, welche das häufige Vorkommen eines den Diphtheriebacillen verwandten harmlosen Stäbchens und den Befund von virulenten Diphtheriebacillen bei anscheinend katarrhalischen Erkrankungen auf der Conjunctivalschleimhaut constatierten, können, nachdem genauere Angaben über das Verhalten der Culturen fehlen, die vorliegende Frage nicht entscheiden.

Ritter [149] hat gleichfalls in 127 Fällen einen morphologisch und culturell den Diphtheriebacillen völlig gleichwertigen, aber nicht virulenten Bacillus in der Mundhöhle nicht an Diphtherie leidender Patienten gefunden, den er, der Anschauung Roux folgend, für einen schwächlich entwickelten Diphtheriebacillus hält. Die culturellen Unterscheidungsmerkmale, insbesondere die Alkalisierung der von ihm durchwachsenen Peptonzuckerbouillon hält er für nicht charakteristisch, weil genau ebenso beimpfte Röhren auch sauer reagirten.

Eine Reihe gründlicher Untersuchungen haben amerikanische Autoren geliefert — freilich auch sie mit widersprechenden Resultaten. Abbott [147] untersuchte in der Absicht, die Angaben über die Häufigkeit und die Eigenschaften des Pseudo-Diphtheriebacillus zu controlieren, den Rachenschleim von 53 an verschiedenen entzündlichen (nicht diphtherischen) Rachenerkrankungen leidenden Patienten. Nur in 4 Fällen fanden sich diphtherieähnliche Stäbchen, die sich jedoch im Thierversuch als nicht virulent herausstellten. Bei drei dieser Fälle, darunter einem Fall von syphilitischer Pharyngitis, erhielt er zahlreiche Colonien der Bacillen, die sich morphologisch wie in der Cultur nicht von den Löffler'schen Bacillen unterschieden. In dem vierten klinisch unter dem Bilde der Angina pultacea verlaufenden Falle konnte als einziger Unterschied von dem Diphteriebacillus ein kräftiges Wachsthum auf Kartoffeln constatiert werden, wobei sich die Colonie in Form einer trockenen schmutzig-

braunen Scheibe rach über die ganze Kartoffel ausbreitete. Auch auf Agar und Galatine schien das Wachsthum etwas üppiger als bei den zum Vergleich herangezogenen Diphtherieculturen. Der Versuch, Meerschweinchen durch Verimpfung grosser Mengen dieser Culturen gegen Diphtherie zu immunisieren, gab kein bestimmtes Resultat.

Es scheint demnach, dass Abbott in Baltimor trotz der speciell darauf gerichteten Bemühungen dem Hofmann—Löffler'schen Pseudo-Diphtheriebacillus überhaupt nicht begegnet ist. während Koplik (New-York) einen damit offenbar identischen Bacillus genauestens abbildet und beschreibt (vergl. S. 194). Gerade deshalb ist eine erst in allerjüngster Zeit erschienene Arbeit [146] dieses ausgezeichneten Autors von besonderem Interesse, in welcher er über zwei Fälle berichtet, in welchen der Pseudo-Diphtheriebacillus an Stelle des virulenten Löffler'schen Bacillus getreten. Ich lasse dieselben im Auszuge folgen:

Ein 6jähriger Junge erkrankt an der katarrhalischen Form der Diphtherie (Acute lacunar diphtheria of the tonsils.) Auf den Mandeln finden sich fibrinöse Pfröpfe in den Lakunen; dabei geringes Fieber, subjectives Wohlbefinden. Die Impfung ergibt die Anwesenheit virulenter Diphtheriebacillen. Die Veränderungen im Rachen bildeten sich in wenigen Tagen zurück; aber 2 Wochen nach der Reconvalescenz wurden beim Ausstrich von Tonsillenschleim auf Blutserum virulente Diphtheriebacillen nachgewiesen. 8 Tage später, also 3 Wochen nach Beginn der Erkrankung wurde ein kleiner Pfropf aus einer Lakune entfernt und bacteriologisch untersucht. Derselbe enthielt in großer Zahl Bacillen die morphologisch mit den früher enthaltenen Diphtheriebacillen übereinstimmten, jedoch selbst bei Injection der größten Mengen einer 24stündigen Bouilloncultur keinerlei pathogene Wirkung auf Meerschweinchen besaßen. Sie erschienen etwas größer und plumper; Bouillon war nach 48 Stunden diffus getrübt, der Bodensatz besonders reichlich. Auf Agar bildete der Bacillus mehr weiße, saftige Colonien und zeigt ein ungleich üppigeres Wachsthum als der Diphtheriebacillus. 6 Wochen nach Beginn der Erkrankung wurde nochmals der Versuch gemacht, den Bacillus durch Ausstrich zu isolieren. Es entwickelten sich zahlreiche Colonien vorwiegend Staphylococcen. Obgleich die Anwesenheit der Stäbchen in der Cultur mikroskopisch nachgewiesen werden konnte, gelang es nicht, dieselben aus dem Bacteriengemenge zu isolieren.

M. B. 11 Jahre alt, erkrankt unter den Erscheinungen einer lakunären Angina, nachdem zwei Monate vorher ein Schwesterchen eine schwere Halsentzündung (wahrscheinlich Diphtherie) überstanden hatte. Auch hier werden Diphtherie-Bacillen nachgewiesen. Trotzdem fühlte die Kleine sich ganz wohl; zwei Wochen später, nachdem die localen Veränderungen im Rachen fast ganz geschwunden, wurde beim Würgen ein bis dahin nicht sichtbarer gelber Pfropf entleert, von dem auf Blutserum geimpft wurde. Es wuchs eine große Zahl von Colonien eines diphtherie-ähnlichen Bacillus, der sich jedoch als nicht virulent und im Übrigen mit dem beim vorstehenden Falle beschriebenen identisch erwies.

Es waren somit hier nach dem Ablauf einer gutartigen auf die Tonsillen beschränkten Diphtherie die virulenten Bacillen noch eine zeitlang in den die Lakunen ausfüllenden Pfröpfen nachweisbar. Einige

Zeit später wurden an derselben Stelle Bacillen gefunden, welche mit den früher vorhandenen Diphtheriebacillen durchwegs übereinstimmten und nur durch den Mangel der Virulenz und geringfügige Unterschiede im Wachsthum auf Agar und Bouillon sich unterschieden.

Die vorstehenden Beobachtungen Koplik's sind soweit mir bekannt die einzigen, welche zugunsten einer wirklichen Umwandlung der Diphtheriebacillen in Pseudo-Diphtheriebacillen angeführt werden können. Gleichwohl ist auch hier nicht ausgeschlossen, dass die Infection mit den Pseudo-Diphtheriebacillen erst nach der letzten Untersuchung erfolgte, oder, dass die schon früher vorhandenen der ersten Untersuchung entgangen waren. Koplik neigt zu der Annahme, dass vielleicht die Diphtheriebacillen bei längererem Verweilen in der Tiefe der Lakunen, woselbst sie den schädigenden Einflüssen der Alexine und der Leukocyten ausgesetzt sind, eine Einbuße an Virulenz und gleichzeitig die erwähnte Änderung ihrer culturellen Eigenschaften erleiden.

VI. Verbreitung des Diphtheriebacillus in und ausserhalb des menschlichen Körpers.

Der Nachweis des Löffler'schen Bacillus bei Diphtheriekranken wurde bisher nur insoweit besprochen, als es galt, die Constanz seines Vorkommens bei den klinisch als Diphtherie bezeichneten Fällen festzustellen. Es erübrigt nunmehr, die genauere Localisation der Stäbchen und ihr Verhältnis zu den klinischen Erscheinungen der menschlichen Diphtherie, sowie die Frage zu erörtern, ob und unter welchen Verhältnissen die Bacillen auch außerhalb des Machtbereiches der diphtherischen Erkrankung und außerhalb des menschlichen Organismus gefunden werden.

Der erste Punkt erledigt sich einfacher als man nach den so verschieden localisierten Symptomen der diphtherischen Erkrankung erwarten sollte. Zu Anfang des III. Capitels (S. 114) ist des Näheren ausgeführt, dass die durch Injection der virulenten Löffler'schen Bacillen herbeigeführte Diphtherie der Meerschweinchen nichts anderes ist als eine Intoxication, hervorgerufen durch ein Gift, das von den Bacterien an der Impfstelle produciert und von da in die Säftemasse resorbiert wird. Die Bacillen werden bis zum Tode des Thieres nur an der Impfstelle und dem umgebenden Ödem in größerer Zahl, in den inneren Organen dagegen nur ausnahmsweise und ganz vereinzelt gefunden. Ich kann dies aus eigener Erfahrung bestätigen, indem es mir stets gelang, reichliche Culturen aus dem hämorrhagischen Ödem der Impfstelle zu erhalten. Bacteriologische Untersuchungen der innern Organe habe ich nur da vorgenommen, wo besondere Veranlassung vorlag, und zweimal aus dem Herzblut von an Diphtherie + septischer Infection erlegenen Thieren typische virulente Diphtheriebacillen gezüchtet.

Was hier für die experimentelle Diphtherie nachgewiesen, gilt auch für die diphtherische Schleimhauterkrankung des Menschen. Schon vor der Entdeckung Löfflers hatte man aufgrund der mikroskopischen Befunde (vergl. S. 12) angenommen, dass die in den Organen gefundenen Veränderungen nicht durch die Invasion der specifischen Bacterien, sondern durch ein im Blute circulierendes Gift hervorgerufen seien, und schon

Klebs [91], der zuerst die Stäbchen in den Membranen erkannt, hat das Fehlen derselben in den inneren Organen hervorgehoben. Weitere Bestätigung dieser Annahme brachten die Züchtungsversuche Löfflers, der die in der Membran so reichlich und leicht zu findenden Stäbchen in den inneren Organen stets vermisste.

Diese Angabe Löfflers wurde von allen späteren Untersuchern, sowie auch durch die Befunde Oertels [21] bestätigt, der bei der Durchmusterung zahlreicher Schnitte aus den inneren Organen zwar charakteristische histologische Veränderungen, aber keinerlei specifische Bacterien entdecken konnte. Wir müssen daraus den Schluss ziehen, dass alle im Verlaufe der Diphtherie auftretenden Symptome und Veränderungen mit Ausnahme der örtlichen auf der erkrankten Schleimhaut sich abspielenden, auf die Einwirkung des auf den Lymphbahnen und dem Blutwege [189] resorbierten Giftes zurückzuführen sind.

Diese Auffassung der uncomplicierten Diphtherie als eine von dem Krankheitsherde ausgehende Intoxication wird auch dadurch nicht hinfällig, dass in schweren, tödtlich verlaufenden Fällen vereinzelte, in die Blutbahn eingedrungene Bacillen in den inneren Organen gefunden werden können.

Schon Löffler hat in dem von ihm untersuchten Falle 10 — Schnitte von den mit dicken Membranen bedeckten Tonsillen — Haufen von Stäbchen, den Blutgefässen dicht aufgelagert, gefunden. In einem anderen (Fall 12) waren dichte Haufen der Stäbchen im Alveoleninhalt vorhanden. Babes [187] erwähnt, dass er zweimal die Diphtheriebacillen aus den Organen an Diphtherie gestorbener Kinder züchten konnte und Kolisko und Paltauf [56] geben an, sie einmal in der Milz nachgewiesen zu haben. Auch ich hatte bei meinen in München angestellten Untersuchungen zweimal Diphtheriebacillen aus der Niere gezüchtet, diesem Funde jedoch keine weitere Beachtung geschenkt. Die eine Beobachtung ist in meiner ersten Mittheilung [60] kurz erwähnt (Tabelle Nr. 1). „*Agar und Gelatineplatten aus Niere blieben steril, jedoch zeigte sich auf einem der zwei geimpften Bouillongläser Wachsthum. Mikroskopische Untersuchung und Ausstrich auf Blutserumgläser ergab, dass sich hier neben Coccen mittlerer Größe Löffler-Bacillen entwickelt hatten.*“

Der zweite Fall betraf einen 6 Jahre alten Knaben A. F., der wegen tuberkulöser Osteomyelitis des Unterkiefers in das Spital aufgenommen worden war, dort an Morbillen erkrankte und nach Ablauf derselben unter den Erscheinungen einer doppelseitigen Pneumonie und croupösen Symptomen am 17. März 1889 erlag. Die Section ergab diphtherische Beläge im Larynx. Ausstrich von der Niere auf Glycerinagar ergab an einer Stelle spärliches Wachsthum. Mikroskopisch typische

Löffler'sche Stäbchen, die dann auf Blutserum weiter gezüchtet wurden. Das positive Resultat dieser Untersuchungen verdanke ich wohl wesentlich dem Umstande, dass ich in der Lage war, das Organ schon wenige Stunden nach dem Tode bacteriologisch zu untersuchen. Zahlreiche andere Untersuchungen, die ich mit den 24 Stunden nach dem Tode entnommenen Organen angestellt, ergaben stets einen negativen Befund.

Das häufigere, ja fast regelmäßige Vorkommen der Diphtheriebacillen im Blute und den inneren Organen der Diphtherieleichen wurde erst durch die Mittheilung von Frosch [188] bekannt. In 10 von 14 untersuchten Fällen gelang es ihm, die Bacillen in Gehirn, Lunge, Leber, Milz, Nieren, in den Cervical- und Bronchialdrüsen, sowie im Herzblut, Pericardial- und Pleuraflüssigkeit mehr oder weniger zahlreich nachzuweisen. Am spärlichsten fanden sie sich in der Leber, am regelmäßigsten in den pneumonischen Herden, der Milz und den genannten Lymphdrüsen.

Der Autor stellt eine ausführliche Darstellung der Wege, auf welchen der Bacillus in die Organe einwandert, und der Veränderungen, die er dort hervorruft, in Aussicht. Es ist jedoch nicht wahrscheinlich, dass dadurch die principielle Auffassung der Diphtherie als einer Intoxication umgestossen wird, da ja die Bacillen nicht constant in den inneren Organen vorhanden sind und ihnen jedenfalls die Fähigkeit abgeht, sich dort anzusiedeln und zu vermehren. Wäre dies der Fall, so würden sie und die dadurch hervorgerufenen reactiven Veränderungen kaum der mikroskopischen Untersuchung entgehen können. Auch der Umstand, dass sie nur aus den wenige Stunden nach dem Tode untersuchten Organen noch gezüchtet werden können, zeigt, dass sie sehr viel rascher absterben als die anderen im Gewebe nistenden Parasiten. Vielleicht sind die von Oertel [21] in den inneren Organen, vor allem in den den erkrankten Schleimhäuten zunächst liegenden Lymphdrüsen und in der Milz gefundenen nekrobiotischen Herde, deren Entstehung Oertel selbst auf die Einwanderung giftbeladener Leukocyten zurückführt, nichts anderes als die Grabstätten solcher versprengten Bacillen. Daraus würde sich auch die von Oertel so nachdrücklich hervorgehobene Einheitlichkeit der auf der Schleimhautoberfläche und der in den inneren Organen gefundenen Veränderungen erklären.

Die Brutstätte der Bacillen, der eigentliche Sitz der Erkrankung, ist die diphtherisch erkrankte Schleimhaut insbesondere diejenige des **Rachens,** auf welcher die Stäbchen die Bedingungen zu einer besonders üppigen Vermehrung zu finden scheinen. Die wichtigste unter diesen scheint der freie Zutritt der athmosphärischen Luft resp. des Sauerstoffes zu sein, dessen sie ja auch in der Cultur auf künstlichen Nährböden benöthigen. So erklärt es sich, dass gerade die der Luft zugänglichen und von ihr reichlich bespülten Schleimhäute der Nase, des Rachens, des Kehlkopfes am häufigsten von der Erkrankung ergriffen werden, und dass sie von da, dem Wege der Athmungsluft folgend nach den Bronchien abzusteigen pflegt. Nur selten und meist erst secundär erkranken andere Stellen, wie Conjunctival-,

Vaginalschleimhaut, die tieferen Theile des Verdauungstractes, die von der Epidemis entblößte äußere Haut. Nächst dem sind bestimmend für die Localisation des diphtherischen Herdes: die Art und Häufigkeit des Contactes, die anatomischen Verhältnisse, welche die Festsetzung und ungestörte Vermehrung der Bacillen erleichtern, die Beschaffenheit des Epithels, des unterliegenden Gewebes, vielleicht auch besondere die Bacillen anlockende oder ihr Wachsthum begünstigenden Secrete oder Stoffe. Zu den letzteren gehören sicherlich die Blutserumbestandtheile, die aus den durch die specifischen Toxine der Bacillen geschädigten Gefäßen austreten. In den aus diesem Exsudate entstehenden Fibrinmembranen, und zwar den ältesten, der Mundhöhle zunächst liegenden Theilen trifft man die Bacillen in dichten Reihen und Nestern an. Hier wurden sie zuerst von Klebs gesehen und beschrieben, in den von Löffler und anderen angestellten Culturversuchen, die zur Züchtung und Isolierung derselben führten, sind zumeist die der Rachenschleimhaut aufgelagerten Membranen Ausgangspunkt der Untersuchung gewesen. Die Anwesenheit der Bacillen in den Membranen ist so constant und so leicht nachweisbar, dass man, gewisse Ausnahmsfälle abgerechnet, sagen kann: ein negatives Resultat der vorschriftsmäßig angelegten Cultur macht es sehr unwahrscheinlich, dass in der Membran Diphtheriebacillen enthalten, dass dieselbe überhaupt diphtherischer Natur sei.

Betreffs der Lagerung der Bacillen im Innern der Membran stimmen alle Autoren darin überein, dass sie zuerst und fast ausschließlich in den oberflächlichen von der Schleimhaut am weitesten entfernten Theilen entweder in dichten zusammenhängenden Reihen oder in rundlichen Haufen und Nestern angetroffen werden. Nach Klebs (92) entstehen die letzteren nach Art der Gonococcenhaufen dadurch, dass die Bacillen sich im Innern einer Zelle entwickeln. Dabei verdecken sie anfangs den Kern, breiten sich später aber aus und lassen den im Centrum des Haufens gelegenen Kern wieder erkennen. Löffler beschreibt ihre Lagerung folgendermaßen: unterhalb der die Oberfläche der Pseudomembranen in regellosem Wirrwarr deckenden und aus verschiedenen Arten bestehenden Bacterienmassen findet man die in kleinen Häufchen angeordneten Stäbchen.

Die Abbildung eines Membranschnittes, sowie eines solchen Nestes von Diphtheriebacillen habe ich meiner ersten Mittheilung (60) beigegeben. In dem Atlas von Oertel (21) sind auf Tafel VII, Abb. 1 ebensolche Bacillenhaufen in etwas schematischer Weise wiedergegeben. Während Heubner (153) in seinen Membranschnitten am zweiten Krankheitstage nur einzelne Häufchen und erst vom dritten Tage an reichliche Mengen der Bacillen vorfand, konnte Tangl sie in 10 mikroskopisch untersuchten Fällen aus den ersten Krankheitsstunden und — Tagen regelmäßig und in charakteristischer Lagerung nachweisen.

Es ist nicht der Ort, um auf die noch strittige Entstehungsweise und Zusammensetzung der diphtherischen Membranen des Näheren einzugehen. Es sei hier derselben nur wegen des auf den ersten Blick befremdlichen Umstandes gedacht, dass die Bacillen gerade auf der der Schleimhautoberfläche abgewendeten Seite der

Membran am reichlichsten gefunden werden, während doch die ursprüngliche Ansiedlung der Bacillen und der Beginn der krankhaften Veränderungen sich auf der Schleimhaut selbst abspielt. Schon Löffler hat dieses Verhalten richtig gedeutet, indem er bemerkt, dass die äußere bakterien- und zellenreiche Zone der älteste Theil der Membran ist und zumeist das von dem hervorquellenden Exsudationsstrom mitgenommene Schleimhautepithel oder doch Stücke desselben einschließt. Zwischen diese und die Schleimhaut schieben sich dann neue, jüngere Fibrinschichten, die direct den Blutgefäßen der Schleimhaut (in der Trachea der Basalmembran) aufliegen und weder Zellen noch Bacterien enthalten. Indem so die giftproducierenden Bacillen von der resorbierenden Schleimhaut entfernt und in eine gefäßlose Fibrinschicht eingeschlossen werden, kann man in diesem Exsudationsvorgange eine zweckmäßige, auf den Schutz des Organismus abzielende Einrichtung erkennen. Es wird dadurch unzweifelhaft die Resorption der von den Bacillen gebildeten Giftstoffe behindert und erschwert, die Ausstoßung der Bacillen erleichtert. Tangl[67] hat in einem interessanten Versuche gezeigt, dass in den der Leiche entnommenen Membranen recht erhebliche Mengen von Gift enthalten sind, die ausreichen, um bei Thieren Lähmungen und tödtliche Erkrankungen hervorzurufen. Man wende nicht ein, dass die Toxine aus diesen Membranen denn doch früher oder später zur Resorption gelangen müssten. Ein Theil der Membranen wird ausgeworfen, ein anderer verschluckt, wobei bekanntlich das Gift zerstört wird, und in den übrig bleibenden Fällen ist die Resorption des Giftes zum mindesten über einen längeren Zeitraum vertheilt und dadurch dem Organismus die Möglichkeit zum Widerstande gegeben.

So lange man den Begriff der Diphtherie unzertrennlich mit der Anwesenheit der fibrinösen Membran verknüpfte, hat man sich darauf beschränkt, den Nachweis der Bacillen in den letzteren zu führen. Erst die genauere bacteriologische Verfolgung der Krankheitsvorgänge zeigte, dass die Bacillen auch in der Umgebung, ja ganz unabhängig von den Membranen gefunden werden können. Ich habe in meinen Beiträgen zur Ätiologie der Diphtherie[60] als Erster diese wichtige Thatsache nachgewiesen und nachdrücklichst auf ihre Bedeutung für die Verbreitung der Seuche aufmerksam gemacht. Sie ist seitdem vielfach bestätigt und erweitert worden und stellt eine der wichtigsten Fortschritte dar, die wir den bacterioskopischen Untersuchungen auf klinischem wie auf epidemiologischem Gebiete verdanken.

Bei jedem, auch dem kleinsten diphtherischen Belage findet man, dass die Bacillen sich nicht auf die Membran beschränken, sondern auch auf der umgebenden Schleimhaut, selbst wenn diese keinerlei pathologische Veränderungen aufweist, regelmäßig und meist in recht erheblicher Zahl angetroffen werden. Sie liegen hier in der dünnen, das Epithel überziehenden Schleimschicht eingebettet, innerhalb deren sie mittels der Flüssigkeitsbewegungen, des Schluckactes, der Athmungsluft etc. passiv fortbewegt werden. Klebs schildert sie folgendermaßen: auf solchen von faserstoffiger Exsudation freien Stellen oberhalb der von Membranen austapezierten Stellen der Kehlkopfschleimhaut bilden die

Bacillen einzelne Haufen, welche theils frei an der Oberfläche liegen, theils aber auch in die Epithelzellen eingedrungen sind.

Die Zahl dieser freien Bacillen ist, wie man sich leicht durch die Impfung von einer neben der Membran gelegenen Schleimhautstelle überzeugen kann, eine überraschend große, und sie sind bisweilen noch in weiter Entfernung von dem eigentlichen Krankheitsherde nachweisbar. So gelingt es beispielsweise in mehr als der Hälfte der Fälle, bei primärer Kehlkopfdiphtherie, auch wenn der Rachen noch frei von Membranen und für das bloße Auge unverändert ist, auf der Pharynx- oder Tonsillenschleimhaut Diphtheriebacillen nachzuweisen (Morel).[71] Analoge Fälle finden sich in den Fällen 60, 88 und 89 meiner Tabelle. Bei den beiden letzten handelt es sich um Kinder, die nach Überstehen der Masern an Kehlkopfdiphtherie erkrankten.

Es ist einleuchtend, dass diese von dem Krankheitsherde ausschwärmenden Bacillen, auch wenn sie noch nicht zur Entstehung von Membranen Veranlassung gegeben haben, nicht ohne Bedeutung für den Krankheitsprocess sind. Sie sind es, die durch ihre Ausbreitung und Anhäufung an besonders disponierten Stellen das Fortkriechen der Membranen bewirken; die von ihnen producierten Giftstoffe können, da sie unmittelbar der Schleimhaut aufliegen, sofort resorbiert werden, und schließlich werden sie mit dem Speichel, mit dem Nasen- oder Bronchialsecret des Patienten fortgeschwemmt und verleihen so einem anscheinend ungefährlichen Auswurfe giftige, ansteckende Eigenschaften.

Derselbe Vorgang wie bei der peripheren Ausbreitung der Membranen spielt sich selbstverständlich in ganz gleicher Weise an der Stelle ab, an welcher die erste Ansiedlung der Bacillen erfolgt und die erste Membran sich bildet. Erst nachdem die Bacillen durch eine gewisse Zeit sich ungestört vermehrt und ins Epithel eingegraben haben, kann der die Membran bildende Exsudationsprocess nach der Schleimhautoberfläche erfolgen.

Es ist freilich ein seltener Zufall, wenn es gelingt, in dieser Periode, in welcher noch keinerlei locale Veränderungen die drohende Gefahr ahnen lassen, die bacteriologische Untersuchung vorzunehmen und somit die Bacillen schon vor Entstehung der Membran auf der Schleimhaut nachzuweisen. Immerhin liegen derartige Beobachtungen von Morel[74] vor, merkwürdigerweise wieder an Masernkranken, bei denen es erst auffallend spät zur Bildung der Membranen zu kommen scheint. Die Patienten, 3 und 5 Jahre alt, waren wenige Tage vorher an Masern erkrankt. Plötzlich stellt sich eine Verschlimmerung des Zustandes: sehr frequenter, kleiner Puls, Blässe und Gedunsenheit des Gesichtes, Anschwellung der Halsdrüsen, Verfall der Kräfte ein. Im Rachen dunkle Röthung, keine Mem-

branen. Es wird etwas von dem Schleimbelag abgekratzt und auf Blutserum ausgestrichen, auf dem sich zahllose Löfflercolonien entwickeln. Am Abend desselben Tages, an dem die Impfung gemacht worden, ist schon ein leichter weißer Anflug, am anderen Morgen dicke Membranen auf der Rachenschleimhaut vorhanden. Der Patient erliegt zwei Tage später der fulminanten diphtherischen Intoxication.

Man hat den Zeitraum, der zwischen der Ansiedlung der Bacillen und dem Sichtbarwerden der Membranen verstreicht, auch wohl als Incubationszeit bezeichnet. Es scheint mir jedoch zweckmäßiger, hier diesen von den acuten Exanthemen hergenommenen Ausdruck zu vermeiden. Bei diesen stellt die Incubation eine für jede Krankheit bestimmte, von der Stärke der Infection unabhängige Periode vor, in welcher das Virus nach dem Zustande, in dem es die Infection bewirkt, erst eine innere Umwandlung, eine Art Reifungsprocess durchmachen muss, ehe es denselben Krankheitsprocess bei einem anderen Individuum wieder hervorrufen kann. Hier dagegen ist die Zeit, in welcher die Infection noch latent bleibt, eine ganz unbestimmte, von Fall zu Fall wechselnde, ja in nicht seltenen Fällen kommt es, obgleich virulente Bacillen in großer Zahl auf der Schleimhaut vorhanden sind, überhaupt nicht zur Bildung von Membranen. Die Entstehung derselben hängt eben nicht nur von der Intensität der von aussen hinzutretenden Krankheitsursache, die allerdings einen gewissen Schwellwert überschritten haben muss, sondern in erster Linie von dem später noch ausführlicher zu erörternden Verhalten des Organismus resp. der Schleimhautpartie ab, auf welcher die Bacillen localisiert sind. Nur wenn dort gewisse Bedingungen — wir wollen dieselbe in dem Ausdrucke der örtlichen Disposition zusammenfassen — vorhanden sind, ist es den Bacillen möglich, die zur Membranbildung nothwendigen Vorgänge auszulösen. Im anderen Falle kann eine einfache catarrhalische Reizung oder auch gar keine sichtbaren Krankheitserscheinungen an dieser Stelle bestehen; die Bacillen verhalten sich dann — auf dem giftfesten Organismus — wie harmlose Saprophyten. Die Frage, ob, wann und in welcher Ausdehnung es auf der mit virulenten Bacillen inficierten Schleimhaut zur Bildung von Membranen kommt, ist somit außer von der Zahl und Virulenz der Infectionserreger von dem Vorhandensein resp. dem Eintritt der angedeuteten, örtlich disponierenden Bedingungen abhängig.

Ebenso wie vor dem Sichtbarwerden der Membranen so bleibt auch nach Abstoßung oder Schwund derselben in der Regel ein Zustand zurück, bei welchem noch virulente Diphtheriebacillen durch längere oder kürzere Zeit angetroffen werden. Ich habe die „überraschende Thatsache, dass die virulenten Bacillen noch 1—3 Tage lang nachgewiesen werden konnten, nachdem die Beläge bereits wenigstens für das bloße Auge geschwunden waren" schon in meiner am 2. Jänner 1890 veröffentlichten Arbeit im Centralblatt für Bacteriologie mitgetheilt und kann demnach die literarische Priorität vor Roux und Yersin[53] beanspruchen, deren diesbezüglich Mittheilung erst im Mai desselben Jahres erschien. Ich würde dieses Umstandes nicht Erwähnung thun, wenn nicht in allen späteren Artikeln, die mir bis jetzt zu Gesicht gekommen, das zeitliche Verhältnis geradezu in umgekehrter Reihenfolge

angegeben und meine Arbeit lediglich als eine Bestätigung der Roux'schen dargestellt worden wäre.

Roux und Yersin erweitern den Termin, in welchem sie die Bacillen nach Heilung der Krankheit im Rachen nachweisen konnten, auf 11, 14 Tage, ja in einem Falle bis zu drei Wochen. Löffler [136] bestätigt die Thatsache und bringt weitere instructive Beispiele. Heubner fand sie bei einem Knaben noch 10 Tagen nach Schwund der Membranen. Die ausgedehntesten Untersuchungen in dieser Richtung hat Tobiesen angestellt. Sie führten zu dem überraschenden Resultate, dass von 46 Personen, die nach überstandener Rachendiphtherie als geheilt aus dem Spitale entlassen werden sollten, in 24, d. i. mehr als der Hälfte der Fälle noch virulente Diphtheriebacillen im Schlunde nachweisbar waren. Die Anzahl der Tage, welche nach Schwund der Beläge verstrichen war, betrug bis zu 31, in einem jüngst von Abel [192] veröffentlichtem Falle von Rachendiphtherie sogar 65 Tage. Die Schwere des Falles hatte darauf keinen Einfluss; die leichten wie die schweren Fälle sind in gleicher Zahl vertreten; jedoch schien die Complication mit Nasendiphtherie das Verweilen der Bacillen zu begünstigen.

Das letztere wird bestätigt durch die Untersuchungen von Tezenas [155], der bei 48 Diphtheriereconvalescenten seine Untersuchungen anstellte. 23 derselben wiesen zur Zeit, als die Membranen schon geschwunden, die Schleimhaut aber noch catarrhalisch oder geschwürig verändert war, die Bacillen auf, die jedoch mit der Rückkehr der Schleimhaut zur Norm verschwanden. 12 derselben hatten Nasendiphtherie und behielten auch nach Schwund der Membranen noch längere Zeit einen serösen, meist einseitigen Ausfluss aus der Nase. Bei 10 derselben wurden in dem Nasensecret, so lange dieser Ausfluss bestand, zu einer Zeit, wo die Bacillen im Rachen längst nicht mehr zu finden, constant Löfflerbacillen nachgewiesen. Lemoine [156] berichtet von einem 3jährigen Kind, das, nachdem es eine schwere Diphtherie überstanden, einen chronischen Schnupfen behalten und 63 Tage nach seiner Genesung, als es an einem anderen Orte mit einem anderen Kinde zusammenschlief, dieses inficierte.

Auch unter den in der Tabelle angeführten Fällen sind mehrere, bei denen die Bacillen nach Schwund der Membranen noch nachgewiesen wurden: Fall 8 (3 Tage), Fall 10 (11 Tage), Fall 17 (3 Wochen), Fall 43 (5 Wochen). Die geringe Anzahl derselben erklärt sich daraus, dass die locale antiseptische Behandlung, ja schon das Gurgeln mit desinficierenden Lösungen die frei der Schleimhaut aufliegenden Bacillen vernichtet, so dass in meinen Fällen sich viel häufiger das entgegengesetzte Verhalten, der Bestand von Membranen ohne züchtbare Bacillen, vorhanden war.

Nachdem wir in den vorstehenden Beispielen gesehen, dass die Bacillen keineswegs an die Membran gebunden, sondern geradezu regelmäßig neben und nach Schwund derselben auf der Schleimhaut nachgewiesen werden können, erscheinen jene Zustände, in welchen es während der ganzen Dauer der Erkrankung niemals und nirgends zur Bildung von Membranen kommt, die sog. diphtherische Angina ohne weiteres verständlich.

Schon Trousseau.[7] der sich als Kliniker rückhaltlos auf den ätiologischen Standpunkt stellte, hat *„Individuen mit Anginen gesehen, die ihrem anatomischen Charakter nach entweder in jenen gewöhnlichen Anginen mit plastischem Exsudate, wie sie durch den Herpes des Pharynx hervorgerufen werden, oder sogar in einfachen Rachenentzündungen zu bestehen schienen: und doch hatte man es hier mit einer diphtherischen, aber im höchsten Grade modificierten Angina zu thun.“* Die Mehrzahl der Kliniker Oertel.[212] Steiner,[213] Francotte[23] haben die Existenz dieser als Diphtherie sine Diphthera oder Diphthérie fruste bezeichneten Form anerkannt. Gerhardt[6] schreibt: *„So gut jemand einen Schlagfall bekommen kann, ohne eine Lähmung zu behalten, oder Scarlatina ohne einen Hautausschlag, so gut kann Diphtherie vorkommen ohne Exsudat im Rachen: eine Diphtherie, die aber nicht weniger ansteckend ist. Die Fälle, wo das Saugen an Canülen von Tracheotomierten Infectionen in Menge bewirkte, und zwar bei allen Betheiligten gleichzeitige und gleichartige acute Rachenerkrankung: nur bei der einen mit, bei der anderen ohne membranöses Exsudat, geben ein außerordentlich klares Beispiel davon ab.“*

Indes die Erkennung der Natur dieser Anginen war doch nur in denjenigen Fällen möglich, in welchen die Infection so klarliegend war wie in diesem Falle, oder wo bei Übertragung der Krankheit auf andere die Diphtherie wieder in ihrer typischen Form zutage getreten war. Sichere klinische Merkmale fehlten vollständig, und es konnte sich im günstigsten Falle um eine Vermuthung handeln. Nur der bacteriologische Fund der Bacillen ist imstande, den sicheren Nachweis zu liefern. Der Zufall fügte es, dass unter den zu Controlzwecken untersuchten Anginen sich zwei derartige Fälle fanden. Es sind die Fälle 77 und 78 der Tabelle, die bereits in meiner ersten Mittheilung ausführlich mitgetheilt wurden. Ich schrieb damals: *„Es handelt sich in diesen Fällen von diphtherischer Angina um ältere Kinder, die an den Erscheinungen einer catarrhalischen Rachenentzündung litten und reichlich Gelegenheit zur Infection mit diphtherischem Virus hatten. . . . Finden sich bei einer an und für sich immunen Person Bedingungen, welche die Ansiedlung und Vermehrung der Diphtheriebacillen auf der Schleimhaut ermöglichen, was vielleicht mit dem Vorhandensein einer schon länger bestehenden*

Angina oder einem geringeren Grade von Immunität zusammenhängt, so können bei solchen Personen Diphtheriebacillen sogar in großer Menge auf der catarrhalisch erkrankten Rachenschleimhaut vorhanden sein, ohne dass es zu den charakteristischen fibrinösen Exsudaten kommt." Obgleich ich seitdem diese Frage verfolgt und mehrfach Untersuchungen bei Anginen erwachsener, mit der Pflege diphtheriekranker Kinder betrauter Personen vorgenommen, so verfüge ich doch nur über zwei weitere Beobachtungen Nr. 79 und 80, von denen namentlich die erstere von Interesse ist. Es handelt sich um eine als Krankenwärterin im Spitale beschäftigte Person, zu deren Untersuchung ich nur durch den Umstand veranlasst wurde, dass kurz nach einander 3 ihrer Pflege anvertraute Kinder (darunter Fall 9 und 10 unserer Tabelle) an leichten Formen von Rachendiphtherie erkrankten. Es zeigte sich eine dunkle Röthung, geringe Schwellung der Tonsillen, wechselnd streifige Einlagerungen und lakunäre Pfröpfe, außerdem Schwellung der submaxillaren Lymphdrüsen, links stärker als rechts, leichte Schlingbeschwerden. Kein Fieber, keine Albuminurie abgesehen von etwas Mattigkeit und Abgeschlagenheit keine weiteren Krankheitserscheinungen. Wiederholte Impfungen von der Schleimhaut ergaben virulente Diphtheriebacillen in außergewöhnlicher Menge. Der Zustand war ausgesprochen chronisch; über die Zeit seiner Entstehung kann ich ebenso wenig etwas als über seine Heilung mittheilen. Die Person wurde sofort aus dem Krankendienste entfernt und von Zeit zu Zeit bacteriologisch untersucht. Die Untersuchung ergab durch 3 Wochen stets Diphtheriecolonien. (Vergl. S. 58). Nachdem sie die verordneten desinficierenden Gurgelungen nur sehr nachlässig ausführte und zu einer energischen Localbehandlung der wenig belästigenden Affection ihre Zustimmung verweigerte, wurde sie ungeheilt aus dem Spitale und damit zugleich aus der Beobachtung entlassen.

Weitere bakteriologisch sichergestellte Fälle sind seitdem veröffentlicht worden von Feer und Koplik. Die Beobachtungen des letzteren [72] beziehen sich auf zwei Schwestern, 4 und $5^1/_2$ Jahre alt, die drei Tage nach einander mit leichter Temperatursteigerung, bellendem Husten und erschwerter Athmung erkrankten. Sie genasen in wenigen Tagen. Im Schleim der Tonsillen, die andauernd frei von Belag waren, fanden sich virulente Diphtheriebacillen. Ein $2^1/_2$jähriges Schwesterchen erkrankte wenige Tage nachher mit croupösen Erscheinungen, Röthung und Schwellung der Tonsillen. Am anderen Morgen war der Rachen mit Membranen ausgekleidet. Tod an absteigendem Croup. Feer [73] fand im Laufe einer Hausepidemie, bei welcher 3 Kinder an echter Diphtherie erkrankt waren, bei drei weiteren Kindern virulente Löffler'sche Bacillen auf den Tonsillen, ohne dass je eine Spur von Belag auftrat. Zwei Mädchen von 1

und 5 Jahren zeigten dabei die Erscheinungen fieberhafter catarrhalischer Angina mit Drüsenschwellungen am Halse: ein Knabe bot weder örtliche noch allgemeine Veränderungen.

Die catarrhalische Reizung der Schleimhaut durch die Diphtheriebacillen kann auch die schwerere Form der lakunären Form der Angina annehmen. Auch den Klinikern war nicht entgangen dass die Diphtherie bisweilen in diesem Bilde erscheinen kann, und Jacobi[214] ist der Ansicht, dass die größere Zahl aller zur Beobachtung kommenden Lakunaranginen diphtherischen Ursprunges sei. Er schießt damit weit über das Ziel hinaus, doch sind mir und neuerdings auch Koplik mehrfach Fälle vorgekommen, die sich wenigstens im Beginn durchaus als eine harmlose Mandelentzündung präsentierten und dennoch bei der Untersuchung die Anwesenheit von Diphtheriebacillen ergaben. Bei einem Theil der Fälle gestaltete sich dementsprechend der spätere Verlauf schwer, diphtherieähnlich, bei anderen dagegen blieb die Anwesenheit der Bacillen ohne erkennbaren Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Es fragt sich, ob in diesen letzteren die Diphtheriebacillen überhaupt als Erreger der lakunären Angina zu betrachten sind, oder ob sie sich nicht vielmehr als zufällige Gäste auf dem ihrer Ansiedlung günstigen Boden eingestellt haben.

Indem wir so ausgehend von der diphtherischen Membran, das Vorkommen des Löffler'schen Bacillus auf der Rachenschleimhaut verfolgt haben, sind wir bereits über das Gebiet hinausgelangt, welches die klinische Diagnose der Diphtherie zu umschreiben pflegt. Wir haben gesehen, wie die pathogene Wirkung der Bacillen bis zur catarrhalischen Reizung abgeschwächt werden kann, und wie sie an den vom Krankheitsherde entfernten Stellen sich finden, an denen sie keinerlei örtliche Krankheitserscheinungen hervorrufen. Von da ist nur ein kleiner Schritt zu denjenigen Fällen, in welchen Diphtheriebacillen auf der Rachenschleimhaut von Personen gefunden werden, bei denen Krankheitserscheinungen im Rachen überhaupt nicht nachweisbar sind. Der erste derartige Fall ist Löffler[48] selbst gelegentlich der Controluntersuchungen an Kindern aufgestoßen und gab ihm Veranlassung zu schweren Bedenken an der Specifität seiner Bacillen. Heute, wo man weiß, dass zahlreiche andere pathogene Keime wie die pyogenen Staphylo- und Streptococcen, die Fraenkel'schen Pneumoniecoccen u. a. m. in der Rachenhöhle gesunder Personen regelmäßige Gäste sind, wird man an der Thatsache, dass auch der Erreger der Diphtherie einmal in dieser Gesellschaft gefunden wird, keinen Anstoß nehmen.

Hofmann fand die virulenten Bacillen bei einem Falle von Morbillen, und einmal, wo keinerlei pathologische Veränderungen im Pharynx bestanden. Zweier weiterer Beobachtungen thut C. Fränkel[83] Erwähnung. Dazu kommt

der auf voriger Seite erwähnte Fall von Feer. Diesen 5 positiven Befunden stehen, man kann wohl sagen, Tausende von Controluntersuchungen gegenüber, von denen die in der Literatur niedergelegten nur den kleinsten Theil bilden — mit negativem Resultate. Sie zeigen, dass der Diphtheriebacillus in der Regel nur dort festen Fuß fasst, wo er imstande ist, specifische Krankheitsvorgänge des Schleimhautgewebes hervorzurufen, dass er aber in der Rachenhöhle der Gesunden ein überaus seltener Gast ist. Auch die bisher bekannten Vorkommnisse sind nicht ganz eindeutig. Es wäre möglich, dass man geringfügige Veränderungen im Rachen übersehen, und für künftige Fälle jedenfalls wünschenswert, durch genaue anamnestische Angaben den Verdacht auszuschließen, dass hier nicht doch eine vielleicht unbeachtete diphtherische Erkrankung vorausgegangen oder auch nachgefolgt ist.

Von den anderen Theilen des Verdauungsschlauches ist nur der Anfangstheil, die **Mundhöhle** noch häufiger Sitz des diphtherischen Processes. Trotzdem dieselbe wohl die gewöhnliche Eintrittspforte der von außen kommenden Infectionen darstellt, so kommt es hier doch dank der Widerstandsfähigkeit der Epithelschicht nur selten zu einer primären Localisation des diphtherischen Processes wenigstens nach unseren heutigen Erfahrungen, während Bretonneau bekanntlich zu seinen classischen Untersuchungen durch eine in der Garnison zu Tours ausgebrochenen Epidemie von Stomatitis diphtherica veranlasst wurde. Diphtherische Membranen in der Mundhöhle als erste Äußerung der Erkrankung sah ich nur da, wo schon vorher Wunden oder Epithelverluste der Schleimhaut bestanden, nach Stomatitis aphthosa, Läsionen, ferner Epithelabschürfungen: 3 ambulatorisch behandelte Fälle von reiner Lippendiphtherie, in denen die Membranbildung von einer Rhagade ihren Ausgang nahm und auch auf diese Stelle beschränkt blieb. Sehr viel häufiger greift der Process vom Rachen her auf die Mundhöhle über, wobei zunächst die Gaumenbögen, Zäpfchen, weicher Gaumen und Zungengrund, sehr viel seltener auch die noch weiter nach vorne liegenden Theile der Mundschleimhaut ergriffen werden. Es sind dies zumeist Fälle mit mehr weniger ausgesprochen septischem Charakter, bei denen auch die sonst gewöhnliche Ausbreitung nach den Luftwegen ausbleibt, die also bezüglich ihres Fortschreitens gewissermaßen einen Typus inversus darstellen.

Unter den jenseits des Schlundes gelegenen Abschnitten des Verdauungstractes kommt nurmehr der **Magen** in Betracht, wohin die Keime mit den verschluckten Membranen gelangen. Der Oesophagus bleibt, obgleich er die Passage vermittelt, zumeist frei. Die diphtherische Erkrankung der Magenschleimhaut lässt sich nur in obductione erkennen und wird bei den mit ausgedehnter Membranbildung einhergehenden Fällen nicht

allzu selten gefunden. Prädilectionsstelle für das Haften der Membranen ist die Cardia, wo das geschichtete Pflasterepithel der Speiseröhre in das Cylinderepithel des Magens übergeht. Löffler[51] hat zuerst den Nachweis der Bacillen in den fibrinösen Auflagerungen der Magenschleimhaut geliefert. Es ist nicht erwiesen und auch nicht wahrscheinlich, dass es auf der eigentlichen Darmschleimhaut zu specifisch diphtherischen Exsudationsprocessen kommt, da ja hier der zur Entwicklung der Bacillen nothwendige Sauerstoff fehlt und die Bacillen meist in der Säure des Magensaftes zugrunde gehen dürften. Damit fällt auch die von Klebs[195] ausgesprochene Vermuthung, dass bei gewissen mit schweren Allgemeinerscheinungen ohne erkennbare Schleimhautveränderungen einhergehenden Erkrankungen vielleicht die Darmschleimhaut der Sitz des örtlichen diphtherischen Processes sei.

Die Infection der **Nasenschleimhaut,** auf welcher die Bacillen in Erkrankungsfällen gleichfalls häufig angetroffen werden, erfolgt zumeist vom Rachen her auf dem Wege der Choanen. Auch hier findet man die Stäbchen nicht nur in den Membranen, sondern auch auf der nicht veränderten Schleimhaut in der Umgebung und in dem serösblutigen Ausflusse. Sie bleiben auch nach Schwund der Membranen noch nachweisbar, ja nach Tobiesen[139] sind es gerade die mit Nasendiphtherie complicierten Fälle, in denen die Diphtheriebacillen sich länger als sonst conservieren. Auch primäre Infection der Nasenschleimhaut kommt vor, ja sie ist, wenn Kinder der ersten Lebenswochen an Diphtherie erkranken, sogar die Regel (Schlichter[190]). Ich besitze aus allerjüngster Zeit eine recht beweisende Beobachtung, in welcher die Infection der Nasenschleimhaut auf dem Wege des Thränennasencanales von der Conjunctiv her erfolgte. Viel besprochen ist der von Stamm[80] gelieferte Nachweis, dass auch eine so gutartige Affection wie die ohne jede Allgemeinerscheinung verlaufende Rhinitis pseudo- membranacea diphtherischen Ursprunges sein kann. Betreffs der klinischen Geschichte sei auf die genannte Arbeit verwiesen, der ich noch hinzufügen möchte, dass zwei interessante Beispiele von eminent chronischer Nasendiphtherie im ersten Bande der Revue mensuelle des mal. de l' enfance von Cadet de Gassicourt[191] mitgetheilt werden. Gleichsinnige Beobachtungen, in denen gleichfalls Diphtheriebacillen nachgewiesen wurden, liegen von Concetti[75], Park[76], Abbott, Abel[192] vor. Indes der Nachweis gelingt nicht in allen Fällen [Ritter[149]]: ich selbst hatte auch Gelegenheit, einen typischen Fall von Membranbildung in beiden Nasenhöhlen bei einem 6jährigen Knaben zu beobachten, bei dem keine Diphtheriebacillen gefunden werden konnten. In den mir vorgekommenen Fällen war die Rhinitis fibrinosa diphtherica stets nur Theilerscheinung einer wenn auch manchmal gering ausgesprochenen Rachendiphtherie.

Eine der häufigsten und am meisten gefürchteten Localisationen des Diphtheriebacillus ist die Schleimhaut der tieferen Luftwege, insbesondere des **Larynx**. Sie verdankt diese bevorzugte Stellung dem Umstande, dass die zarte, reich mit Drüsen durchsetzte und mit Flimmerepithel bekleidete Schleimhaut, die zahlreichen Buchten und Recessus, endlich die ausgiebige Zufuhr von Sauerstoff gerade hier besonders günstige Bedingungen zur Ansiedlung und Vegetation der Diphtheriebacillen setzt. In der weitaus größten Zahl der Fälle entsteht die Kehlkopfdiphtherie durch Fortleitung des Processes vom Rachen her, wobei man keineswegs an eine continuierlich vom Rachen bis zu den Stimmbändern sich erstreckende Membran zu denken braucht. Die Ausbreitung erfolgt hier in der schon früher beschriebenen Art durch die auf der unveränderten Schleimhaut verschwemmten oder dem Inspirationsstrome folgenden Bacillen sprungweise, so dass die seitlichen Wände des Rachens gar nicht oder nur in geringer Ausdehnung mit Membranen bedeckt sein können. Gewöhnlich bildet dann der freie Rand der Epiglottis, wo das geschichtete Pflasterepithel des Rachens in das Flimmerepithel übergeht oder die falschen Stimmbänder, selten noch tiefer liegende Theile die Stelle, an welcher die Membranbildung wiederum einsetzt. Bretonneau hat zuerst diesen Zusammenhang erkannt zwischen der damals als Angina maligna bezeichneten Rachendiphtherie und der fibrinösen Laryngitis, die das Symptombild des Croup hervorbringt. Es ist heute außer Zweifel, dass die weitaus grösste Zahl der Fälle von Larynxdiphtherie auf diesem Wege durch Fortkriechen eines zuerst im Rachen localisierten diphtherischen Processes entsteht. Selbst dann, wenn im Rachen bei der Untersuchung keine Membranen gesehen werden, ist es nicht ausgeschlossen, dass solche eben erst verschwunden oder an Stellen vorhanden sind, welche der Inspection von der Mundhöhle aus nicht zugänglich.

Morel[74] und ich selbst (Tab. I, Fall Nr. 80) haben Fälle constatiert, in denen bei primärer Larynxdiphtherie auf der Rachenschleimhaut virulente Diphtheriebacillen vorhanden waren, ohne dass vorher oder nachher Membranbildung im Rachen zu sehen war. Freilich lässt dieser diagnostisch sehr wichtige Fund keinen sicheren Schluss zu, dass hier wirklich die Ansiedlung der Bacillen im Rachen vorausgegangen, da sie ja auch nachträglich vom Kehlkopf aus dorthin gelangt sein können.

Wenn so auch dank der durch die bakteriologische Untersuchung verfeinerten Diagnostik die Zahl der wirklich primären Larynxdiphtherien noch weiter zusammenschmilzt, so soll damit keineswegs die Möglichkeit und das thatsächliche Vorkommen derselben in Abrede gestellt werden. Am häufigsten begegnet man denselben in Begleitung oder im Gefolge entzündlicher Erkrankungen der Respirationsorgane, so nach Masern, welche

eine besondere örtliche Disposition für die Ansiedlung der Diphtheriebacillen zurücklassen. Gerade in jüngster Zeit sind aber gewichtige Stimmen dafür eingetreten, dass auch der primäre sporadische Croup, den man wegen seines milderen klinischen Verlaufes vielfach von der Diphtherie getrennt hat, in der weitaus grössten Zahl der Fälle diphtherischer Natur ist. So haben Kolisko und Paltauf[56] in Fällen, welche von Professor Schrötter als reiner Croup bezeichnet wurden, Diphtheriebacillen nachgewiesen. Concetti[78] züchtete dieselben in 16 Fällen, die wegen primären Croups zur Operation kamen, und Fränkel war in der Lage, in 4 bakteriologisch untersuchten Fällen an der Leiche den Nachweis zu erbringen, dass die Membranbildung wirklich auf Larynx und Bronchialbaum beschränkt war ebenso Booker[217]. Noch viel seltener und bakteriologisch noch nicht durchforscht sind jene Fälle, bei welchen die Membranbildung in den tieferen Luftwegen beginnt und nach oben fortschreitet: der sogenannte Croup ascendant und die Bronchitis crouposa. Ich finde in der neueren Literatur diesbezüglich nur eine kurze Bemerkung. Martin hat in den Lungen der an Diphtherie Verstorbenen den Diphtheriebacillus häufig und in großer Zahl gefunden. Er glaubt, dass in manchen Fällen die Lunge den ersten Angriffspunkt der Bacillen bildete und Trachea und Larynx erst secundär ergriffen wurden.

Babes hat als erster in zwei Fällen von primärer Diphtherie der **Conjunctiva** einen wohl mit dem Löffler'schen identischen Bacillus isoliert, welcher, auf der Conjunctiva des Kaninchens übertragen, pseudomembranöse Entzündung und oft den Tod der Thiere verursachte. Erst in jüngster Zeit ist durch die Publicationen von C. Fränkel[83] und von Uhthoff der Nachweis erbracht worden, dass Diphtheriebacillen in abgeschwächtem, wie auch in virulentem Zustande nicht seltene Bewohner des Conjunctivalsackes darstellen. Dabei kann die Schleimhaut völlig unverändert bleiben oder katarrhalische Erscheinungen, selbst leichte croupöse Auflagerungen zeigen, die aber von dem, was man bisher als Conjunctivaldiphtherie bezeichnet, völlig verschieden sind. In Nr. 81 und 82 der Tabelle habe ich zwei einschlägige Beobachtungen gebracht, von denen die erstere schon vor der Fränkel'schen Publication datiert. Ein weiterer Fall bei einen 8monatlichen Säugling ist seitdem von Elschnig[157] mitgetheilt. Ausgang in allen Fällen günstig. Uhthoff hat in einer soeben erschienenen Publication[194] das klinische Bild der Conjunctivitis diphtherica beschrieben und die Literatur zusammengestellt. Immerhin sind weitere Aufklärungen über die Stellung dieser Bacillen zu den sogenannten Xerosebacillen und ihre Bedeutung für die Entstehung der primären Conjunctival- und wohl auch der Nasendiphtherie dringend nothwendig. Uhthoff glaubt, dass zu Zeiten von Diphtherieepidemien das Vorkommen einer gutartig verlaufenden Con-

junctivitis diphtherica nicht selten sei, dass aber dieselbe gewöhnlich nicht direct durch die Einwirkung der Diphtheriebacillen hervorgerufen sondern erst durch das vorausgegangene Eindringen von Eitererregern (Staphylococcen und Streptococcen) aus der Umgebung ermöglicht wird.

Die letzte noch zu erwähnende Schleimhaut, die Sitz einer diphtherischen Affection werden kann, ist die der **Vagina** respective die **Vulva**. Die Empfänglichkeit, wohl auch die Infectionsgelegenheit derselben ist jedoch eine geringe, so dass es vorausgegangener Läsionen (Herpes progenitalis, Traumen) oder Entzündungen bedarf, damit das Virus haftet. In der neueren bakteriologischen Literatur ist mir nur ein Fall bekannt, in dem Diphtheriebacillen in den Auflagerungen derselben nachgewiesen wurden: derselbe ist von A. Baginsky[218] in seinem Lehrbuche erwähnt. Diesem reiht sich der in Tabelle II S. 178. Nr. 39 angeführte als zweiter an. Merkwürdig ist, dass diese Localisation ebenso wie die gleich zu besprechende **Hautdiphtherie** von Trousseau als häufige Vorkommnisse der zu Anfang dieses Jahrhunderts in Frankreich herrschenden Epidemie bezeichnet und durch zahlreiche Beispiele belegt werden. Es scheint, dass der Charakter der Diphtherie im Vergleiche zu jener Zeit ein milderer geworden ist, insoferne diese relative Häufigkeit und der schwere Verlauf so ungewöhnlicher Localisationen auf eine besondere Bösartigkeit und Intensität des inficierenden Agens schließen lässt. Ein Weiteres mag freilich die Unkenntnis der Ansteckungsgefahr, die mangelnde Reinlichkeit und Desinfection mit verschuldet haben. So schwere Fälle von Diphtherie der Haut, ausgehend von den Blutegelstichen oder den durch Blasenpflaster der Epidermis entblößten Stellen, der männlichen Genitalien, der Brustwarzen etc., wie Trousseau sie beschreibt, dürften heute kaum mehr zur Beobachtung kommen. Ich finde in der neueren Literatur eigentlich nur zwei Fälle von Hautdiphtherie, in welchen Löffler'sche Bacillen nachgewiesen sind; von Neisser[196]: 5jähriger Knabe, der in der Rima ani eine 10 *cm* lange infiltrierte und mit schwierigen pseudomembranösen Auflagerungen bedeckte Stelle zeigte: er erlag einer Rachenkehlkopf-Diphtherie: und von Treitel: diphtherische Membranen auf einer excorierten Stelle des äusseren Gehörganges.

Ich kann diese Zahl durch einige weitere Fälle vermehren, in denen Diphtheriebacillen in den auf eczematösen oder excoriierten Hautstellen entstandenen Membranen nachgewiesen wurden. Stets waren gleichzeitig andere Localisationen der Diphtherie auf Schleimhäuten, zumeist Rachendiphtherie (vergl. Tab. I, Nr. 51 und 65) vorhanden. Auch die auf die äußere Haut übergreifende Lippen-, Nasen-, Vulvadiphtherie wäre hier anzuführen. Ich will jedoch nicht versäumen zu erwähnen, dass die Diagnose der Hautdiphtherie aus dem klinischen Bilde allein nicht mit Sicherheit

gestellt werden kann, da ganz ähnlich aussehende Processe vorkommen können, ohne dass Diphtheriebacillen nachweisbar sind. So erinnere ich mich speciell eines seit langer Zeit bettlägerigen, stark vernachlässigten Patienten, bei dem die beiden Inguinalfalten in einer Ausdehnung von fast 10 *cm* excoriiert, infiltriert und mit einem mehrere Millimeter dicken, festhaftenden fibrinösen Belage bedeckt waren. Dennoch ergab die mikroskopische wie die bakteriologische Untersuchung das Fehlen von Diphtheriestäbchen.

Nachdem ein Haften der Diphtheriebacillen auf der intacten Oberhaut von vorneherein ausgeschlossen ist, handelt es sich eigentlich schon in all' diesen Fällen um diphtherische Processe der ihrer schützenden Decke beraubten, verwundeten Haut. Jedoch wird die Bezeichnung **Wunddiphtherie** für die Erkrankung jener Continuitätstrennungen der äußeren Haut reserviert, welche durch eine tiefer gehende äußere Einwirkung, ein Trauma, hervorgerufen werden. Man hat, so lange man unter dem Banne der pathologisch-anatomischen Definition des Wortes stand, alle Processe, welche zu Infiltration, Zerfall und durch oberflächliche Nekrotisierung zur Bildung eines weißlichen Belages auf der Oberfläche führten als Diphtherie oder richtiger Diphtheritis der Wunden bezeichnet. Die bakteriologische Untersuchung solcher Beläge hat alsbald das Fehlen der Löffler'schen Bacillen in diesen Auflagerungen constatiert und sie von der Diphtherie im ätiologischen Sinn des Wortes abgetrennt. Indes hat Brunner [197 u. 198] den Nachweis geliefert, dass man doch zu weit gegangen, wenn man dem Löffler'schen Bacillus jegliche Bedeutung für die Entstehung der fibrinösen Beläge auf Wunden abgesprochen hat. Er konnte in den Membranen von 4 Fällen zumeist Verletzungen am Finger, bei denen die Infection mit diphtherischem Virus leicht verständlich ist, die Anwesenheit von Löffler'schen Bacillen neben den pyogenen Coccen nachweisen. Ein ganz ähnlicher Fall von Wunddiphtherie wird in jüngster Zeit von Abel berichtet. Es scheint demnach, dass die echte diphtherische Infection der Wunden ebenso wie diejenige der excoriierten Hautstellen denn doch häufiger vorkommt, als man bis vor Kurzem angenommen.

Die geringe Empfänglichkeit der Wundflächen für das diphtherische Virus wird am eindringlichsten illustriert durch das seltene Vorkommen der diphtherischen Erkrankung bei der geradezu continuierlich der Infection ausgesetzten **Tracheotomiewunde.** Man beobachtet zwar sehr häufig, in mehr als der Hälfte der Fälle, eine weißlichgraue Auflagerung, die sich manchmal zu festhaftenden speckigen Membranen verdickt. Allein diese Veränderungen sind ebenso wie die phlegmanösen, abscedierenden, erysipelatösen Processe, die von der Wundfläche ihren Ausgang nehmen, in der Regel septischer Natur und lassen bei der bakteriologischen Untersuchung, die ich selbst mehrfach vorzunehmen Gelegenheit hatte, die

Löffler'schen Bacillen vermissen. Foltanek[199] gibt an, unter 953 im Anna-Kinderspitale Tracheotomierten nicht einen einzigen Fall von echter Diphtherie der Trachealwunde gesehen zu haben, was durch das negative Resultat, der von Kolisko gemachten Culturversuche bestätigt wird. Dahingegen konnte Feer[148] wiederholt die Anwesenheit von Diphtheriebacillen auf den Wundflächen nachweisen: freilich war dabei nicht ausgeschlossen, dass dieselben zufällig mit dem bacillenhaltigen Trachealsecret an dieser Stelle abgesetzt waren. Beweisend für echte Wunddiphtherie ist ihm nur ein Fall, wo er in dem Schnitt durch die die Wunde bedeckende Membran eine Menge Diphtheriebacillen nachweisen konnte. Auch ich glaube einen sicheren Fall von Wunddiphtherie (Tab. I, Nr. 50) gesehen zu haben, in welchem die Membranen im oberen Wundwinkel auf die Ränder übergriffen und eine kreuzergroße Stelle der Haut mit typischen Membranen bedeckt war. Bacillen waren sowohl mikroskopisch wie in der Cultur in grosser Menge enthalten.

Einer besonderen Erwähnung bedarf jenes eigenthümliche von Spronk[62] beschriebene diffuse Ödem des Unterhautzellgewebes, das, von der Trachealwunde ausgehend, äusserlich nur eine geringe Schwellung verursacht, auf dem Querschnitte jedoch gelbröthlich und mit kleinen Hämorrhagien durchsetzt erscheint. Züchtungsversuche ergaben, dass innerhalb der ganzen ödematösen Schwellung Diphtheriebacillen vorhanden waren. Spronk vergleicht dieselbe mit dem hämorrhagischen Ödem, das an der Impfstelle bei Meerschweinchen, Hunden etc. entsteht. Auch ich hatte Gelegenheit, solche Fälle zu sehen: in einem Falle wurde das Ödem bei einem seit längerer Zeit intubierten Kinde schon während der letzten Krankheitstage an der Vorderfläche des Halses sichtbar. Die Section ergab, dass hier die Invasion der Löffler'schen Bacillen von einem den Knorpel usurierenden Decubitusgeschwür der vorderen Trachealwand, entsprechend dem unteren Tubenende, ausgegangen war.

Es sind dies, wie ich glaube, die hauptsächlichsten Localisationen des Diphtheriebacillus auf und in dem menschlichen Körper, soweit sie bis jetzt durch die bacteriologische Untersuchung festgestellt. Vergleicht man die Resultate derselben mit demjenigen, was man früher im klinischem Sinne als Diphtherie bezeichnet, so erkennt man die schon so oft hervorgehobene Verschiedenheit des ätiologischen von dem klinischen Begriffe der Diphtherie. Während gewisse, mit ausgedehntem Zerfall des Gewebes und schweren Allgemeinsymptomen einhergehende Erkrankungen von demselben ausgeschlossen wurden, fand eine wesentliche Erweiterung in dem Sinne statt, dass die durch die Ansiedlung des Löffler'schen Bacillus hervorgerufene Schleimhauterkrankung durchaus nicht stets zur Bildung

zusammenhängender fibrinöser Membranen zu führen braucht, sondern dass in zahlreichen Fällen nur leichte katarrhalische oder kaum merkbare, jedenfalls nicht typische Veränderungen vorhanden sind, und dass nach Schwund derselben die Diphtheriebacillen auf der normalen Schleimhaut noch durch längere Zeit in infectionstüchtigem Zustande verweilen können.

Hat uns so die Kenntnis und das Studium des Bacillus einen neuen und überaus wichtigen Fingerzeig gegeben, in welcher Weise der Bacillus auf dem Wege des menschlichen Verkehres verschleppt werden kann, so haben dafür andere bisher mit Vorliebe gepflegte und verbreitete Anschauungen eine wesentliche Einschränkung erfahren. Es gilt dies in erster Linie von der Rolle, welche man den **Hausthieren** bezüglich der Verbreitung der Diphtherie zugeschrieben hat. In der That sind bei Thieren vielfach Erkrankungen beobachtet worden, die mit Bildung von fibrinösen Belägen in der Rachenhöhle und den Luftwegen, mit Athemnoth und schweren Allgemeinerscheinungen einhergehen und somit in weitgehende klinische Ähnlichkeit mit der diphtherischen Erkrankung des Menschen darbieten. Man hat dieselben aus diesem Grunde auch als Tauben-, Hühner-, Kälberdiphtherie bezeichnet. Auch bei Eseln, Pferden, Schweinen sollen ähnliche Erkrankungen vorkommen. Allein die genaue bacteriologische Untersuchung hat bis jetzt in allen Fällen gezeigt, dass der Löffler'sche Bacillus fehlte, und dass die Erkrankung durch andere Krankheitserreger hervorgerufen, somit von der menschlichen Diphtherie ätiologisch verschieden war.

Nachdem mir eigene Erfahrungen auf diesem Gebiete gänzlich fehlen, beschränke ich mich darauf, die wichtigsten diesbezüglichen Angaben, soweit ich sie in der mir zugänglichen Literatur gefunden, zusammenzustellen. Ich folge dabei in erster Linie der auch auf diesem Gebiete grundlegenden Arbeit von Löffler.[48]

Diphtherie der Tauben. Die Krankheit beginnt nach Friedberger und Zürn mit einer Hyperämie einzelner Stellen der Schleimhäute des Rachens, die sich alsbald mit reifartigen Belägen bedecken. Dieselben können sich nach der Nase, sowie nach der Trachea und den Bronchien ausbreiten. Die Thiere fiebern und die meisten derselben gehen innerhalb 2—3 Wochen ein. In dem Exsudate wurden Coccen, Stäbchen und Hefezellen, von einigen Forschern auch Gregarinen gefunden. Die Krankheit ist durch das Exsudat auf gesunde Thiere überimpfbar. Löffler hat zuerst genauere bacteriologische Untersuchungen angestellt und in den Membranen wie in den inneren Organen eine Stäbchenart nachgewiesen, die er auch züchtete. Impfung der Reinculturen auf Tauben und Hühner ergab die gleichen Krankheitserscheinungen wie sie bei der ursprünglichen Krankheit vorhanden waren. Die Stäbchen erwiesen sich außerdem auch für Mäuse in hohem Grade pathogen und finden sich in den inneren Organen der 5—8 Tage nach der Impfung erliegenden Thiere. Diese Angaben Löfflers wurden von Pütz[158], sowie den französischen Forschern Cornil[159], Meguin[160], Ménard[161] vollinhaltlich bestätigt und scheint

damit die Verschiedenheit der menschlichen und der sogenannten Geflügeldiphtherie in unzweifelhafter Weise festgestellt.

Es scheint übrigens, als ob es ähnlich wie beim Menschen so auch bei der Taube neben der beschriebenen häufigsten Form noch andere diphtherieähnliche Erkrankungen gäbe, die auch durch verschiedenartige Bacterien hervorgerufen werden. So hat Emmerich (162) in 6 Fällen von Taubendiphtherie sowohl in den Membranen als in den inneren Organen ein kurzes plumpes die Gelatine festlassendes Stäbchen gefunden, das er für den Erreger der Erkrankung hält. Dasselbe Stäbchen fand er später bei 8 Fällen menschlicher Diphtherie, besonders zahlreich in den Nieren. Seifert (163) beschreibt Coccen, die er bei der Diphtherie der Tauben wie der Hühner gefunden und „nahezu" in Reincultur erhalten.

Concetti (164) hatte Gelegenheit eine epidemisch auftretende Erkrankung der Tauben zu sehen, wobei die Thiere unter Auftreten einer grauweißen, zähen festhaftenden Membran auf der hinteren Rachenwand und Schlingbeschwerden zugrunde giengen. Die aus diesen Membranen angelegten Agarculturen ließen ein dem Fränkel-Weichselbaum'schen Diplococcus sehr ähnliches Kurzstäbchen nahezu in Reincultur aufgehen. Dasselbe ist unbeweglich, leicht färbbar, entwickelt sich bei gewöhnlicher Temperatur auf allen gebräuchlichen Nährböden, verflüssigt die Gelatine nach Art des Finkler-Prior'schen Bacillus. Auf die Rachenschleimhaut von Tauben geimpft, erzeugt es die oben beschriebenen Auflagerungen, die Thiere erliegen in 6—8 Tagen. Alte Bouillonculturen Meerschweinchen subcutan in der Menge von 6—8 cm^3 injiciert, tödten die Thiere in 4—6 Tagen. Bei der Section findet man an der Impfstelle ein gelatinöses Ödem, im Peritoneum Hyperämie und Exsudat, im Blut wie den inneren Organen die Stäbchen in Reincultur. Concetti erklärt aufgrund dieser Beobachtungen den Bacillus für die Ursache der Erkrankung und glaubt, dass demselben auch für gewisse cronpähnliche Erkrankungen des Menschen eine pathogene Bedeutung zukommt.

Auf einen eigenthümlichen Befund bei der Taubendiphtherie lenkte Pfeiffer (166) die Aufmerksamkeit. Er fand in dem flüssigen Exsudate, welches sich auf den Schleimhäuten ansammelt, in kolossalen Mengen eine der Classe der Flagellaten angehörige Form der Protozoen. Durch Übertragung derselben auf andere Thiere konnte die Krankheit wieder erzeugt werden. Die neben den Protozoen anwesenden Bakterien hält er für nebensächlich, an der Entstehung der Krankheit nicht betheiligt. Das Vorkommen der Flagellaten bei der Diphtherie der Tauben wurde bestätigt von Babes und Puscariu (167). Jedoch betrachten sie dieselben nicht als Erreger der Krankheit, nachdem sie auch nicht selten auf normalen Schleimhäuten und bei gesunden Thieren gefunden werden. Neben denselben war in allen Erkrankungsfällen der von Löffler beschriebene Bacillus der Taubendiphtherie vorhanden, dessen Eigenschaften und Pathogenität sie übereinstimmend mit Löffler schildern.

Die Diphtherie der Hühner scheint mit derjenigen der Tauben identisch zu sein und beide zusammen werden auch wohl unter dem Namen der Geflügeldiphtherie zusammengefasst. Sie wird namentlich bei jüngeren Thieren und solchen edlerer Rassen beobachtet und führt, da wo sie auftritt zu einem massenhaften Sterben der Thiere. Die Erscheinungen sind ähnlich den bei Tauben beobachteten, jedoch mit dem Unterschiede, dass die Beläge dichter sind, fester haften und nur unter Blutung abgelöst werden können.

Die von Löffler aus den diphtherisch erkrankten Tauben isolierten Stäbchen erzeugten auch bei Hühnern weiße Flecke, die sich jedoch nicht weiter ausbreiteten. Seifert, der gleichfalls Culturversuche angestellt, gibt an, dass die aus Tauben-

diphtherie erhaltenen (übrigens unreinen) Culturen bei Hühnern den gleichen Krankheitsprocess erzeugten. Neuere bakteriologische Untersuchungen über die Diphtherie der Hühner sind mir nicht bekannt geworden.

Von Damman (165) wurde im Jahre 1876 eine exquisit contagiöse diphtherieähnliche Erkrankung bei Kälbern beschrieben. Dieselbe begann in der Maulhöhle, woselbst sich gelbe, an der Oberfläche zerklüftete Einlagerungen in die Schleimhaut bildeten, die sich häufig auf Luftröhre und Nase ausbreiteten. Außerdem fanden sich dieselben Einlagerungen noch in der Haut des Klauenspaltes der Vorderfüße. Große Mattigkeit, geringe Sauglust, Speichelfluss aus dem Maule, gelblichen Ausfluss aus den Nasenlöchern, matte Hustenstöße und Durchfall charakterisieren das Krankheitsbild. Die Krankheitsdauer schwankte von wenigen Tagen zu einigen Wochen. Die Section zeigte außer den diphtherischen Processen in den ersten Wegen gelbe Einlagerungen in die Schleimhaut des Dickdarmes, in den Lungen erbsen- bis haselnussgroße eitrig zerfallene Herde. Es gelang durch Verimpfung der Auflagerungen bei Lämmern die gleiche Krankheit zu erzeugen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Exsudate fand Damman große Massen von Coccen, die er für die Erreger der Krankheit hielt und aufgrund der damals noch so unvollkommenen bakteriologischen Kenntnisse mit den bei der menschlichen Diphtherie gefundenen Coccen identificierte. Löffler hatte nur in einem Falle Gelegenheit Culturversuche anzustellen. Er konnte in diesem wie in 6 anderen nur mikroskopisch untersuchten Fällen in den tiefen Partien der Einlagerung dieselbenlangen geschlängelten Bacillen nachweisen, während die Coccen nur von der Oberfläche her, also secundär, eingedrungen waren. Die Länge der einzelnen Bacillen lässt sich nicht genau angeben, weil sie meist zu langen Fäden vereinigt sind. Hin und wieder nimmt man jedoch an diesen eine Theilung wahr, ähnlich wie bei den Milzbrandfäden. Die Art ihres Eindringens in die Gewebe lässt keinen Zweifel über ihre pathogene Bedeutung. Sie konnten nur auf Kälberblutserum gezüchtet werden und riefen auf Mäuse verimpft, Geschwürsbildung und Nekrose der Impfstelle hervor. Bang (168) gibt in einer vorläufigen Mittheilung bekannt, dass er die Untersuchungen Löfflers weitergeführt und bestätigt hat.

Die Ansicht, dass die Diphtherie durch Hausthiere verbreitet wende, ist namentlich in England verbreitet und hat in Klein einen eifrigen Verfechter gefunden. Nachdem er die Empfänglichkeit der Katze für das diphtherische Virus festgestellt, berichtet er zunächst aufgrund fremder Beobachtungen, dass zur Zeit einer Diphtherie-Epidemie nicht selten auch eine Seuche unter den Katzen ausbreche, die den Erkrankungen der Kinder vorausgehend oder gleichzeitig mit denselben sich von Thier zu Thier fortpflanze. Die Thiere leiden an Schlingbeschwerden, husten, magern ab und gehen in Zeit einiger Tage bis Wochen zugrunde. Die Section zeigt die Lungen im Zustande lobulärer Hepatisation, die Nieren auffallend vergrößert, die Rinde fettig degeneriert. Obgleich die mikroskopische Untersuchung der Lunge nur in einem Falle Klümpchen diphtherieähnlicher Bacillen, der Culturversuch stets negative Resultate ergab, so glaubt er dennoch, dass diese Erkrankung durch den Löfflerschen Bacillus hervorgerufen ist, weil er durch Injection von Diphtherie-

Bouilloncultur in die Trachea einen anatomisch ähnlichen Krankheitsprocess hervorrufen konnte, bei welchem er selbstverständlich sowohl in der Lunge als im Bronchialschleim Diphtheriebacillen nachweisen konnte. Durch den letzteren soll dann das Contagium auf Katzen wie auf den Menschen übertragen werden. Die Angaben Kleins[64 u. 65] haben bisher von keiner Seite Bestätigung erhalten, so bedürftig sie derselben wären. Insbesondere dem letzten Punkte kann keinerlei Beweiskraft beigemessen werden, nachdem bekanntlich derartige bronchopneumonische Processe bei der Injection beliebiger Bakterien in die Lunge beobachtet werden.

Noch sonderbarer sind die Angaben, welche Klein über eine diphtherische Erkrankung der Kühe macht, wobei Diphtheriebacillen in die Milch übergehen und die Krankheit verbreiten. Auch damit kommt er einer in England sehr verbreiteten Anschauung entgegen, wonach die Ausbreitung ansteckender Krankheiten, so auch der Diphtherie vielfach durch solche milk epidemies geschehen soll. Man hatte die Kühe selbst als Infectionsquelle in Verdacht und thatsächlich ließ sich in einer Epidemie an den Kühen eine eigenthümliche Bläscheneruption am Euter constatieren. Klein[105] will durch Injection von Diphtherie-Bouillonculturen bei Kühen die gleichen Erscheinungen hervorgerufen haben. In dem Inhalte der Bläschen, sowie in der unter Vermeidung jeder Verunreinigung gemolkenen Milch ließen sich Diphtheriebacillen in ziemlich großer Zahl (32 Colonien pro cm^3 Milch) nachweisen, die von der Impfstelle an der Schulter nur auf dem Blutwege dahin gelangt sein konnten. Abbott[94] hat bei seinen zur Nachprüfung dieser Angaben angestellten Controlversuchen durchaus negative Resultate erhalten.

Nachdem im II. Capitel ausdrücklich festgestellt ist, dass die meisten der im vorstehenden angeführten Thiere bei directer oder subcutaner Application der Bacillen und der Toxine eine recht bedeutende Giftempfänglichkeit aufweisen, scheint dies auf den ersten Blick in einem gewissen Widerspruch mit der Thatsache zu stehen, dass bei denselben Thieren, trotz der zweifellos vorhandenen Infectionsgelegenheit, niemals spontane diphtherische Erkrankungen beobachtet werden. Die Erklärung liegt, wie ich glaube, darin, dass das Fehlen der örtlichen Disposition, die größere Widerstandsfähigkeit des Schleimhautepithels der Thiere die Ansiedlung der Bacillen in eben solcher Weise erschwert, wie beispielsweise die unverletzte Oberhaut beim Menschen. Erst wenn dieser Schutzwall lädiert oder durch die subcutane Application umgangen ist, kann die für jede Thierspecies verschiedene Empfänglichkeit für die diphtherische Infection und Giftwirkung zum Ausdruck kommen. Das schlagendste Beispiel für das durchaus verschiedene Verhalten gegenüber der natürlichen und der experimentellen Infection liefert das Meerschweinchen. Dasselbe wird wegen seiner hohen Empfänglichkeit gegenüber dem diphtherischen Gift allgemein als Versuchsthier und Testobject zur Erkennung der Diphtheriebacillen und zur Bestimmung ihrer Virulenz benützt: schon kleinste Dosen der lebenden Cultur, subcutan appliciert, sind imstande das Thier zu tödten. Dagegen sind bis jetzt alle Versuche missglückt, bei diesem so empfänglichen Thiere durch Verfüttern, durch Einathmung, durch Aufpinseln der

Culturen auf die Schleimhäute etc. eine spontane Erkrankung an Diphtherie hervorzurufen, solange die Schleimhäute noch unverletzt sind. Jedoch genügen die bei Lösung der verklebten Labien entstehenden Läsionen, um die Haftung des diphtherischen Giftes auf der Vaginalschleimhaut zu ermöglichen (vergl. S. 103). Niemals habe ich, trotz des vielfachen Verkehres der gesunden mit den kranken Thieren, die Erkrankung von einem Meerschweinchen auf ein anderes sich übertragen sehen. Ritter[149] hat diphtheriekranken Kindern Meerschweinchen zum Spielen gegeben und die Thiere mit Membranen und in Diphtherieculturen getauchte Mohrrüben gefüttert, ohne dass jemals ein Thier erkrankt wäre. Ebenso negativ war das Resultat derartiger Versuche mit anderen Thieren.

Es ist nothwendig sich dieser durchaus negativen Resultate der bacteriologischen Untersuchung zu erinnern, um nicht durch die Menge und Bestimmtheit der Angaben, die in der Literatur angesammelt sind, zur gegentheiligen Ansicht verführt zu werden. Die Annahme ist älter als der Name der Krankheit, denn schon Franciscus von Nola[2], der die Entstehung der von ihm geschilderten Epidemie auf giftige, vom Boden aufsteigende Miasmen zurückführt, schreibt: „La première année ces exhalaisons ont occasionné une epizootie, en affectant d'abord les animaux qu'ils se tiennent le museau plus rapproché de terre: dans les années suivantes les enfants en furent atteints et enfin les adultes." Bretonneau weist diese Hypothese mit scharfen Worten zurück, nachdem seine eigenen Versuche, die Diphtherie auf Thiere zu übertragen, resultatlos verlaufen sind.

Desgleichen haben die zahllosen in dem historischen Theile berichteten Impfversuche mit diphtherischen Producten auf die verschiedensten Thiere, zuletzt noch die von Penzoldt[172] und von Lichtheim[47], zwar vielfach zu schweren Erkrankungen und zum Tode, niemals jedoch zur Entstehung einer der menschlichen Diphtherie ähnlichen und spontan von Thier zu Thier fortpflanzbaren Infectionskrankheit Veranlassung gegeben. In der That ist es auffallend, dass sich trotz der zahllosen schweren Diphtherieepidemien, die in der Literatur beschrieben, keine einzige halbwegs glaubwürdige Angabe findet, derzufolge im Anschluss an die Erkrankung der Menschen eine ähnliche epidemisch auftretende Zoonose entstanden wäre. Und doch hat es an freiwilligen und unfreiwilligen Berührungen und Contact der Hausthiere mit den erkrankten Menschen und dem diphtherischen Gift gewiss nicht gefehlt.

Umso zahlreicher freilich sind die Beispiele, in welchen durch ein angeblich diphtheriekrankes Thier oder im Anschluss an eine unter den Thieren herrschende Seuche Menschen an Diphtherie erkrankt sind. Solche Beispiele sind namentlich von Cozzolino[169], Delthill[170], Longuet[171], Schrevens[172] gesammelt und ich verweise betreffs der Literatur auf diese Werke. Als besonders bemerkenswert will ich nur eine der deutschen Literatur entnommene Beobachtung anführen, welche, von

Gerhardt berichtet, sowohl vermöge der Autorität des Beobachters als durch die Zahl der Erkrankungen Anspruch auf besondere Beachtung machen kann.

In einer Hühnerbrutanstalt in Messelhausen erlagen 1400 Hühner einer durch italienische Thiere eingeschleppten an einer mit Membranbildung im Rachen einhergehenden Seuche. An gleicher Krankheit verendeten die 5 Katzen, die in der Anstalt gehalten wurden, ebenso erkrankte der Papagei, der jedoch wieder genas.

Von dieser Hühnerdiphtherie entwickelte sich nun eine ganze Endemie von Diphtheriefällen bei dem mit der Pflege der erkrankten Thiere betrauten Personal. Im November 1881 biss ein an Diphtherie erkrankter italienischer Hahn, während er im Rachen mit Carbolsäure betupft wurde, den Oberwärter auf den Rücken des Fußes und in das linke Handgelenk. Unter heftigem Fieber, starker Anschwellung in der Umgebung der Wunden, Entzündung der Lymphgefäße und Schwellung der Achsel und Leistendrüsen der betreffenden Seite bekam der Wärter eine Wunddiphtherie, die sehr langsam heilte. Das war aber nicht der einzige Fall der Übertragung der Diphtherie. Zwei Drittel aller Taglöhner, die sich dort mit den Hühnern beschäftigten, erkrankten an Rachendiphtherie; ein Arbeiter steckte seine 3 Kinder an. Besonders bemerkenswert ist, dass während dieser Zeit in Messelhausen keine anderen Diphtheriefälle vorkamen.

Es kann nach diesen und anderen von glaubwürdigen Beobachtern berichteten Thatsachen nicht wohl zweifelhaft sein, dass bei gewissen Hausthieren, insbesondere Hühnern, diphtherieähnliche Erkrankungen vorkommen, welche unter besonderen Umständen auch auf den Menschen übergehen und vielleicht sogar zu einer beschränkten Epidemie Veranlassung geben können. Bis jetzt ist jedoch in keinem dieser Fälle der Löffler'sche Bacillus nachgewiesen worden, und wir müssen daher nach den heutigen Anschauungen diese Erkrankungen nur als diphtherieähnlich, als sogenannte Diphtheroide betrachten, die mit der Bretonneau'schen Diphtherie nichts zu thun haben. Es ist dies in Uebereinstimmung damit, dass ja auch beim Menschen mehrere diphtherieähnliche Erkrankungen existieren, die durch verschiedenartige, noch sehr unvollständig gekannte Bakterienarten hervorgerufen werden. Die Bedeutung derartiger Vorkommnisse wird selbstverständlich dadurch nicht abgeschwächt, dass es sich hier um ätiologisch von der Diphtherie verschiedene Krankheitsprocesse handelt, nachdem aus den angeführten Beispielen hervorgeht, dass sie bei Menschen zu schweren, ja tödtlichen Erkrankungen Veranlassung geben können.

In der Voraussetzung, dass die bei Thieren beobachteten diphtherieähnlichen Erkrankungen mit der menschlichen Diphtherie ätiologisch identisch sind, hat man nicht nur den directen Verkehr und Contact mit den so erkrankten Thieren, sondern auch die von diesen stammenden Se- und Excrete als Verbreitungswege des Diphtheriekeimes betrachtet.

Es gilt dies in erster Linie von der Milch. Power hat eine Reihe von Epidemien[200] beschrieben und mit grossem Aufwande von Fleiß und Scharfsinn verfolgt, in denen die Verbreitung von Scharlach und von Diphtherie sich ausschließlich auf die Kunden eines oder weniger Milchwirtschaften beschränkten, während die anderen Bewohner des Ortes davon frei blieben. Klein suchte die Infectionsquelle der Milch in einer durch den Löffler'schen Bacillus verursachten Erkrankung der Kühe, bei welcher Diphtheriebacillen in die Milch übergehen sollen. Nachdem Abbott die Unrichtigkeit dieser Angaben nachgewiesen, blieb immerhin noch die Möglichkeit, dass die von außen in die Milch gelangten Keime oder die mit der Vertheilung der Milch beschäftigten Personen bei der Verbreitung eine Rolle spielten. Indes sind auch die Thatsachen selbst nicht ohne Widerspruch geblieben (Hime) und jedenfalls muss es auffallend erscheinen, dass außer England keine einzige derartige Beobachtung mitgetheilt wurde.

Von ähnlichen Gedanken ausgehend, hat man auch die Düngerhaufen als Verbreitungsherde des diphtherischen Virus betrachtet. Teissier[174], der auf dem Standpunkte der Identität der menschlichen und der Geflügeldiphtherie steht, glaubt, dass Hühner und andere Vögel Düngerhaufen mit Diphtheriekeimen inficieren und so zu Brutstätten für diese Erkrankung machen können. Longuet[175] führt zur Bestätigung dieser Angabe an, dass die Mortalitätsziffer an Diphtherie bei der Cavallerie (respective den berittenen Waffengattungen) um das zwei- bis dreifache höher sei als bei der Infanterie. Auch die relative hohe Mortalität und Morbidität des flachen Landes an Diphtherie wurde als Beweismoment angeführt. Man wird jedoch diesen übrigens nicht unbestrittenen Statistiken kaum einen Wert beizulegen geneigt sein, so lange nicht die Voraussetzung derselben, die Identität der menschlichen und der Thierdiphtherie erwiesen oder wenigstens wahrscheinlicher gemacht wird, als dies heute der Fall ist.

Die epidemiologischen Studien zahlreicher und verlässlicher Autoren haben zu dem Schlusse geführt, dass bei der Verbreitungsweise der Diphtherie der directe Verkehr der erkrankten mit gesunden Personen nur eine nebensächliche Rolle spielt, dass dagegen das Gift an bestimmten Örtlichkeiten, durchseuchten Häusern und Wohnungen hafte und so zur Entstehung localer Krankheitsherde Veranlassung gebe. Heubner[202] beschuldigt die Neubauten, Johannessen[203] die Unsauberkeit, Flügge[204] die mit der Armut zunehmende Wohndichtigkeit als disponierende Momente. Feer[148] hebt noch besonders hervor, dass die großen Zahlen der auf ein Haus treffenden Erkrankungen erst langsam im Laufe der Jahre entstehen durch immer wiederholtes Hinzutreten neuer Fälle trotz häufig

wechselnder Bewohner. Schien es darnach wahrscheinlich, dass das Diphtheriegift auch außerhalb des Körpers des Kranken sich vermehren und eine selbständige Existenz zu führen vermag, so wurde auch diese Erwartung durch die Entdeckung des Bacillus und das Studium seiner biologischen Eigenschaften enttäuscht. Mit Flügge theilt man die bis jetzt bekannten Krankheitserreger in obligate und in facultative Parasiten. Bei den letzteren, zu welchen Milzbrand, Typhus, Cholera etc. zählen, ist die Möglichkeit einer Vermehrung der Bakterien außerhalb des menschlichen Körpers erwiesen oder wenigstens denkbar; die ersteren, zu denen der Diphtheriebacillus gehört, sind durch ihre Vegetationsbedingungen auf die Entwicklung im menschlichen oder thierischen Körper angewiesen. Die untere Wachsthumsgrenze der Löffler'schen Bacillen liegt über derjenigen Temperatur, welche in unseren Klimaten durch längere Zeit dauernd vorkommt. Sie verlangen einen eiweißreichen Nährboden, eine besondere Zusammensetzung der Salze und eine von der neutralen nicht allzusehr abweichende Reaction, endlich theilen sie mit den meisten specifischen Krankheitskeimen die Eigenschaft, dass sie bei der Entwicklung auf leblosen Nährsubstraten den concurrierenden Saprophiten rasch erliegen und in Fäulnisgemengen binnen kurzer Zeit zugrunde gehen. So ist es begreiflich, dass — abgesehen von den künstlich im Laboratorium hergestellten Verhältnissen — nur ganz ausnahmsweise und für kurze Zeit die Bedingungen zusammentreffen, welche Wachsthum und Vermehrung der Bacillen außerhalb des menschlichen Körpers ermöglichen. Am ehesten wäre noch daran zu denken bei gewissen Lebensmitteln, wie Milch und Fleisch, die ja auch in sterilisiertem Zustande direct zu Züchtungszwecken herangezogen werden. Thatsächlich wurde dem „New-York Board of Health" 1894 zufolge in dem Käse aus einer Farm, in welcher mehrere Diphtheriefälle vorgekommen waren, der Löffler'sche Diphtheriebacillus gefunden und in Reincultur gezüchtet. Indess liegen selbst unter so ausnahmsweisen Bedingungen die Verhältnisse für eine Vermehrung der Keime in der Natur so ungünstig, dass wir diesen Factor bei der Verbreitung des diphtherischen Virus wohl vernachlässigen dürfen.

Wir müssen demnach, dem heutigen Stande unserer Kenntnisse zufolge, den menschlichen Organismus, speciell die diphtherisch erkrankte Schleimhaut, als den einzig in Betracht kommenden Herd und Brutstätte, als den natürlichen Züchtungsboden betrachten, auf welchem die Natur für die Erhaltung und Vermehrung der Parasiten Sorge trägt. Wir werden uns daher die Aufgabe, der Verbreitung des Löffler'schen Bacillus außerhalb des Körpers nachzuspüren, wesentlich erleichtern, wenn wir von dem diphtherischen Localaffecte ausgehend, die Art und Wege erforschen

auf welchen die Bacillen den menschlichen Organismus verlassen und die weiteren Schicksale derselben erforschen.

Die Diphtheriebacillen sind sowohl in den Membranen als auch in der die Schleimhaut bedeckenden Secretschichte vorhanden und bleiben auch, wenn sie den Körper verlassen, in diese eingehüllt. Urin, Fäces, Athemluft der Erkrankten sind frei von Ansteckungsstoffen. In der Regel sind es grobe mechanische Momente, Aushusten, Ausschnauben, Abwischen der Membranen und Secrete etc., welche den Anlass zur Ausstreuung der Infectionskeime bieten. Das Schicksal derselben ist dann ein verschiedenes, je nachdem sie auf directem oder indirectem Wege, aber ohne längere Pause und ohne wesentliche Aenderung der äußeren Verhältnisse wiederum auf einen geeigneten Nährboden, d. i. die Schleimhaut eines disponierten Individuums gelangen oder aber an leblosen Gegenständen, wie Wäsche, Taschentüchern, Wänden etc. haften bleiben und dort der Eintrocknung verfallen. Der erstere Fall tritt ein, wenn beispielsweise eine Membran oder bacillenhaltiges Secret durch Hustenstöße auf die Schleimhaut eines anderen empfänglichen Individuums geschleudert, wenn die Uebertragung durch Küssen, Vorkosten der Speisen, den Gebrauch gleicher Löffel, Trinkgeschirre, Taschentücher bewirkt wird. Es ist einleuchtend, dass gerade die Localisation der Diphtherie im Rachen diese Art der Uebertragung so sehr begünstigt, und dass unreinliche Patienten, Kinder, die sich und die Umgebung beschmieren, eine besonders große Gefahr bedingen. Beispiele solcher directer Uebertragungen sind Capitel I. S. 5, angeführt, wenngleich die Zahl der nachweisbar auf diesem Wege inficierten Personen eine verschwindend kleine ist gegenüber der Häufigkeit dieses Vorkommnisses. Sehr viel häufiger gelangen die diphtherischen Producte auf leblose Gegenstände: Wäsche, Gebrauchsgefäße, Esswaren, Spielzeug, Möbel und Fußboden. Vermöge der klebrigen Beschaffenheit der frischen Membranen haften diese leicht und fest an allen Gegenständen und unterliegen dort der langsamen Eintrocknung. Park [76] hat in der mit dem Auswurfe eines Diphtheriekranken beschmutzten Wäsche thatsächlich lebensfähige Diphtheriebacillen nachgewiesen. Wright und Emerson [203] fanden sie in dem Haare der Wärterinnen an der Stelle hinter dem Ohre, wo es am häufigsten mit dem Finger berührt wird. Die Bacillen waren jedoch soweit abgeschwächt, dass das damit geimpfte Thier nur locale Krankheitserscheinungen zeigte. Andere Culturen, die vom Rand der Kleider der Wärterinnen, den Betttüchern und Vorhemden des Patienten, den Fingernägeln der Wärterinnen angelegt wurden, waren sämmtlich negativ. Ritter [149] ist es viermal gelungen virulente Reinculturen von feuchten schimmelbedeckten Wänden und dem Dielenschutt des Krankenzimmers zu erhalten. Ich selbst habe den Kalkanstrich unseres Krankenzimmers mit negativem Resultate untersucht.

Der Eintrocknungsprocess geht dank der schleimigen Beschaffenheit des umgebenden Mediums, nur langsam vor sich, so dass die an Löffeln, Instrumenten, Kleidern, Spielzeug etc. klebenden Bacillen voraussichtlich durch lange Zeit ihre Infectionstüchtigkeit bewahren, falls sie nicht durch gründliche Reinigung oder Desinfection getödtet werden. Abel [136] hat an dem Baukasten, mit dem ein Kind im Januar während seiner Erkrankung an Diphtherie viel gespielt, im Juli durch Culturversuche noch lebende und hochvirulente Diphtheriebacillen nachweisen können, die aller Wahrscheinlichkeit nach aus jener Zeit stammten. Mit zunehmender Trockenheit kommt dann eine Zerbröckelung und schließlich eine grobe Pulverisierung der Secretmassen zustande, wodurch die Bacillen dann mobil und dem Staub und Kehricht des Krankenzimmers beigemengt werden. Wright und Emerson [205] haben dieselben kürzlich in dem den Schuhen der Wärterin anhaftenden Staube, sowie in dem Kehricht des Bodens nachgewiesen. Feer macht darauf aufmerksam, dass der Neigung der jungen Kinder, alle in ihrem Bereiche liegenden Gegenstände zu betasten und dieselben oder die damit beschmutzten Hände zum Munde zu führen, eine hohe Bedeutung für die Verbreitung der Diphtherie im Kindesalter zukommt. Klebs [12] ist geneigt der Staubinhalation eine besondere Rolle zuzuschreiben und will beobachtet haben, dass gesunde Frauen, nachdem sie zur Zeit einer Diphtherieepidemie den von den Kehrichtwägen aufgewirbelten Staub eingeathmet hatten, an Diphtherie erkrankten. Er erklärt sich dadurch die stärkere Morbidität des weiblichen Geschlechtes und die von ihm festgestellten wöchentlichen Frequenzschwankungen, indem nämlich der Beginn der diphtherischen Erkrankung vorzugsweise häufig auf solche Tage fällt, welche den Hausreinigungstagen folgen. Auch der allgemein verbreiteten Vorstellung, wonach die Häufigkeit der Tonsillardiphtherie dadurch bedingt sei, dass die eingeathmete Luft ihre Keime auf den gleichsam als Bakterienfänger aufgestellten Tonsillen deponiere, liegt die Lehre von Infection durch die Luft zugrunde. Flügge [204] gibt jedoch in seiner neuesten Publication an, dass ein Transport der Keime durch die Luft auf weitere Entfernungen nicht stattfinde, weil die Diphtheriebacillen bei dem Grade von Trockenheit den Luftstäubchen haben müssen, wenn sie leicht transportierbar sein sollen, absterben. Die in Diphtheriestationen angestellten Untersuchungen der Luftkeime [205] haben auch durchaus negative Resultate bezüglich des Vorkommens der Klebs-Löffler'schen Bacillen ergeben. Schlichter [190] hat anlässlich einer Hausepidemie in der Wiener Landesfindelanstalt Wände, Zwischenböden, Luft und Staub der inficierten Zimmer auf die Anwesenheit der Löffler'schen Bacillen durchsucht mit negativem Erfolge. Trotz der peinlichsten Desinfection der Räume kam es immer wieder zu Hausinfectionen in denselben Zimmern.

Ueberblicken wir das Material, welches die bacteriologische Ära bisher für die Aufdeckung der Verbreitungswege des Bacillus geliefert, so müssen wir eingestehen, dass dasselbe ein äußerst dürftiges und lückenhaftes und noch keineswegs geeignet ist, die von der Epidemiologie aufgeworfenen Fragen zu beantworten. Einigermaßen gründlich durchforscht, ist nur das Vorkommen und Verhalten der Bacillen auf den Schleimhäuten, während über die Verbreitung und das Schicksal, über die Lebensdauer und die Virulenz der in die Umgebung des Patienten zerstreuten Keime, die Art und die Bedingungen, unter denen sie zu einer Neuinfection führen, so gut wie gar nichts bekannt ist. Es wird eine der dankbarsten Aufgaben der nächsten Zukunft sein, diese Lücke durch thatsächliche Beobachtungen auszufüllen und dazu ist niemand mehr berufen und befähigt als der praktische und der Kinderarzt, welcher den ersten Krankheitsfall in der Familie zu beobachten Gelegenheit hat. Das Studium dieser Verhältnisse ist nicht nur von Wichtigkeit wegen unserer theoretischen Vorstellungen über den Weg der Infection, sondern gewinnt wegen der darauf basierenden Vorschriften über Prophylaxe, Isolierung, Desinfection eine eminente praktische Bedeutung. Es ist sicher, dass die heute bestehenden Vorschriften vielfach weit über das Ziel hinausschießen, während sie vielleicht in anderem hinter dem Nothwendigen zurückbleiben.

Bis wir in der Lage sein werden uns durch directe Beobachtungen ein Bild von der Verbreitung des Bacillus außerhalb des Körpers zu construieren, erscheint es im allgemeinen für unsere Erkenntnis förderlicher, so wie dies Flügge gethan, von der festen Basis der im Laboratorium an den Culturen festgestellten biologischen Verhältnisse ausgehend, bestimmte Anschauungen über die Verbreitungsweise der Diphtherie abzuleiten, die dann mit den Resultaten der epidemiologischen Forschung in Vergleich zu setzen sind. Der Fehler, der dabei begangen wird, dürfte wahrscheinlich in der Richtung liegen, dass hier die Verhältnisse erheblich günstiger liegen als in der Natur, wo die Concurrenz der anderen Saprophyten noch hinzutritt.

Nachdem, wie schon früher ausgeführt, die Vermehrung der Bacillen außerhalb des Körpers außeracht bleiben kann, handelt es sich nur um die Conservierung ihrer Virulenz und ihrer Entwicklungsfähigkeit inmitten der auf sie einwirkenden schädigenden Momente: es sind dies in erster Linie die durch Wasserverdunstung bewirkte Eintrocknung, das Licht, endlich die Concurrenz der anderen Bakterien. Die im Dunkeln und bei Zimmertemperatur aufbewahrten Blutserumculturen bleiben nach Löffler durchschnittlich durch 5 Monate lebensfähig. Derselbe Autor fand Gelatineculturen nach 331 Tagen, Klein

sogar nach 15 Monaten noch entwicklungsfähig. Abel und Concetti konnten eine Agarcultur noch nach 170 Tagen übertragen, während allerdings die Mehrzahl der Culturen in sehr viel früherer Zeit abgestorben waren. Wurden die Culturen bei Körpertemperatur aufbewahrt, so giengen sie infolge der stärkeren Verdunstung schon in kurzer Zeit zugrunde. Der schädliche Einfluss des Lichtes wird durch folgenden von Löffler angestellten Versuch demonstriert: Seidenfäden, welche mit dem Condenswasser von Serumculturen getränkt und im Exsiccator bei Tageslicht aufbewahrt worden waren, waren nach 121 Tagen steril. Von Seidenfäden, die ebenso behandelt, aber im Dunkeln gehalten worden waren, gieng noch nach 189 Tagen Entwicklung aus.

Ritter führte folgenden Versuch aus: Abgeschwächte aber völlig fortpflanzungsfähige Diphthericulturen wurden in einer reichlich staubbedeckten Bodenkammer vertheilt, die durch häufigeres Begießen feucht erhalten wurde, während das Thermometer 14—18° natürlicher Wärme zeigte. Nach 8 Wochen erhielt er von der Staubaussaat auf einer ganzen Reihe von Blutserum- und Agarröhrchen Diphthericulturen. Jetzt wurde der Staub nochmals zur Sicherheit mit den ganz gleichen Culturen gemischt und der Raum mit Hilfe eines hineingestellten eisernen Ofens einer trockenen, ziemlich continuierlichen Wärme von 25° R. ausgesetzt. Nach 8 Wochen wurde trotz wiederholter Aussaaten verschiedener Staubpartionen keine einzige Diphtheriecultur auf Nähragar und Blutserum gefunden.

Noch näher an die natürlichen Verhältnisse reichen jene Resultate heran, in welchen das direct von dem Kranken stammende Materiale als Versuchsobject diente. Dieselben beziehen sich fast ausschließlich auf das augenfälligste Krankheitsproduct, die Membranen, während über das Verhalten der sonst in den Secreten enthaltenen Bacillen noch keine Angaben vorliegen. Es ist aber anzunehmen, dass die in Speichel, Nasensecret etc. enthaltenen Bacillen jedenfalls keine größere, eher eine erheblich geringere Resistenz darbieten als die in Membranen eingeschlossenen. Die ersten Versuche darüber haben Roux und Yersin angestellt. Sie constatieren, dass die auf Leinwand angetrockneten im Dunkeln bei Zimmertemperatur aufbewahrten Membranen nach 3 und 5 Monaten noch zahlreiche lebensfähige Keime enthielten. Dieselben hatten durch 3 Monate ihre ursprüngliche Virulenz bewahrt, während die bei der Aussaat im 5. Monat erhaltenen bei den Meerschweinchen keinerlei Erkrankung hervorriefen. Nach den von Abel[138] citierten Untersuchungen Löfflers wuchsen die Bacillen aus kleinen eingetrockneten Membranstückchen nach 4 Wochen noch in großen Mengen, nach 9 Wochen nur vereinzelt. Aus dickeren Stücken entwickelten sich nach 9—10 Wochen noch sehr zahlreiche

Colonien, nach 13—14 Wochen noch vereinzelte; nach 16 Wochen wurde niemals mehr Entwicklung gefunden.

Concetti[168] hat 30 diphtherische Membranen, deren Alter zwischen 3 Monaten bis 13 Jahren schwankte, mittels Agarplatte und Bouilloncultur untersucht und in keiner Löffler-Bacillen, in 8 derselben überhaupt keine Mikroorganismen gefunden. Ich selbst habe in dieser Richtung keine systematischen Untersuchungen angestellt und mich nur gelegentlich davon überzeugt, dass in den auf Objectträgern angetrockneten und im Zimmer unter der Glasglocke aufbewahrten Membranen schon nach Ablauf eines Monats keine Diphtheriebacillen mehr nachweisbar waren. Belichtung und starke Austrocknung erweisen sich also auch hier als Momente, die das Zugrundegehen der Bacillen sehr beschleunigen, während sie im Dunkeln, bei niederer Temperatur und hoher Luftfeuchtigkeit sich länger halten.

Auf diesem Wege, indem sie die Lebens- und Infectionstüchtigkeit der an leblosen Gegenständen haftenden Bacillen durch längere oder durch kürzere Zeit conservieren, gewinnen nunmehr auch äußere Einflüsse, wie Klima, Jahreszeit, Wohnung, Sitten und Lebensart der Bewohner Einfluss auf die Frequenz der Erkrankung. Flügge äußert sich darüber in seiner mehr erwähnten Arbeit folgendermaßen: *Im excessiven Landklima wird im Sommer das hohe Sättigungsdeficit rasches Austrocknen bewirken; bei feuchter Aufbewahrung der Objecte veranlasst die hohe Temperatur intensive Wucherung der Saprophyten; das lang anhaltende kräftige Tageslicht unterstützt die Abtödtung. Während des Winters sind im Landklima in den Häusern infolge der starken Beheizung und der niedrigen absoluten Feuchtigkeit der Außenluft günstige Bedingungen für das rasche Austrocknen der Infectionsquellen gegeben. — Dagegen muss im Seeklima mit seiner abgeglichenen Temperatur, seinem geringen Sättigungsdeficit und seinem meist trüben Tageslicht eine Conservierung des Diphtheriecontagiums im allgemeinen leichter möglich sein. — Im Übergangsklima kommen möglicherweise in dem gleichen Sinne Witterungseinflüsse zur Geltung: der Sommer wird der Conservierung der Bacillen etwas ungünstiger sein als der Winter.*

Einflüsse der künstlichen Umgebung auf die Haltbarkeit des Contagiums können, z. B. durch die Wohnungslage zustandekommen. In Kellerwohnungen sind die Conservierungsbedingungen unbedingt am günstigsten; ebenso in den unteren Geschossen feuchter Häuser, in dunklen Räumen u. s. w. Ungünstig sind diese Bedingungen dagegen in den trockenen, warmen, hellen, oberen Stockwerken. Besteht die Sitte, die schmutzige Wäsche in geschlossenen Behältern oder in Kellerräumen aufzubewahren, so werden die Bacillen leichter am Leben bleiben, als wenn die

Aufbewahrung durch Aufhängen und Ausbreiten in trockenen warmen Räumen erfolgt. Reinigen, Trocknen, Sonnen der inficierten Sachen beseitigt das Contagium; ein Belassen im beschmutzten feuchten Zustand und Einschließen in Behälter befördert die Haltbarkeit des Contagiums. Es wird die Aufgabe der künftigen epidemiologischen und klinischen Forschungen sein, unter specieller Berücksichtigung dieser Momente, festzustellen, ob und in wie weit dieselben für die Verbreitung der Diphtherie auf natürlichem Wege von Einfluss sind. Das eine lässt sich mit Sicherheit voraussagen, dass die Verhältnisse in Wirklichkeit sehr viel complicierter liegen.

Die logische Weiterführung der bis jetzt angeführten Thatsachen, wobei der Krankheitserreger den Körper des Erkrankten in infectionstüchtigem Zustande verlässt, um dann außerhalb desselben mehr oder weniger rasch zugrunde zu gehen, führt mit Nothwendigkeit zur Annahme des rein contagionistischen Standpunktes, wie er von Koch in seinem bekannten Vortrage „Über die Bekämpfung der Infectionskrankheiten" [206] präcisiert worden ist. Freilich scheint derselbe auf den ersten Blick mit den epidemiologischen Thatsachen schlecht vereinbar. Jedenfalls bestehen tiefgreifende und unleugbare Unterschiede gegenüber der Ausbreitung jener Erkrankungen, welche man wie Masern, Scharlach, Pocken als Typus der durch Contagion sich verbreitenden Seuchen betrachtet. Bei diesen breitet sich die Infection gleich den Wellen, die auf der spiegelnden Fläche des Sees von einem hineinfallenden Steine erregt werden, von der Person des Kranken ausgehend gleichmäßig fortschreitend nach allen Seiten hin aus. Anders bei der Diphtherie: auch hier ist der Kranke der Herd und Ausgangspunkt der Infection, aber nicht so sehr durch seine Person, als durch den Umstand, dass seine Umgebung mit den inficierenden Stoffen beladen wird, die dann der Örtlichkeit wie den Menschen anhaften und Dank ihrer Widerstandsfähigkeit gegen äußere Einwirkungen weithin verschleppt werden können. Dazu kommt, dass viele Personen von der Krankheit verschont, andere, namentlich ältere Leute in so leichter Weise ergriffen werden, dass sie die Erkrankung nicht beachten und ihrerseits nicht nur Träger, sondern selbständige Vermehrungs- und Verbreitungscentren des Giftes werden. Nimmt man dazu, dass die Zeit zwischen Infection und Sichtbarwerden der Erkrankung eine unbestimmte, dass die Erkrankung selbst wegen ihres wechselnden klinischen Bildes vielfach verkannt wird und der Erkrankte schon vor und noch viel längere Zeit nach Ablauf der Diphtherie infectionstüchtige Bacillen in seinem Speichel enthält, so versteht man die Schwierigkeiten, welche sich der Ausforschung des Infectionsweges in einzelnen Fällen entgegenstellen. Man kann sich

vorstellen, dass Dank der Zähigkeit des Virus und der häufigen Verschleppung desselben durch gesunde oder doch unverdächtige Zwischenträger der von dem erkrankten Individuum ausgehende Machtbereich der Infection ein sehr viel größerer ist als der des kurzlebigen Maserngiftes, so dass wir die Verbreitungswege nicht mehr verfolgen können und die Ausbreitung der Infection nur dadurch, dass das diffundierende Gift da oder dort eine schwere Erkrankung hervorruft, zu unserer Kenntnis gelangt. Der Nachweis des Zusammenhanges zwischen solchen scheinbar isolierten Fällen mit der ursprünglichen Erkrankung ist dann ebenso schwer herzustellen als wollte man beispielsweise den Gang einer Scharlachepidemie verfolgen, von der man nur die Todesfälle, nicht aber die leichten Erkrankungsfälle kennt.

Wenn wir somit auch, wie ich glaube, verpflichtet sind, bei den epidemiologischen Erklärungsversuchen in erster Linie mit der durch die bakteriologischen Studien sicher erwiesenen Contagiosität zu rechnen, so kann doch darüber kein Zweifel bestehen, dass man neben derselben auch noch andere und wichtige Momente annehmen muss, welche den Gang der Epidemie bestimmen und das Bild derselben umändern, an deren Studium wir eben jetzt erst heranzutreten beginnen. Ich will nur eines derselben, allerdings das wichtigste und bedeutungsvollste, erwähnen: das beschränkte Vorkommen der Disposition für Diphtherie, mit anderen Worten die relative oder absolute Immunität, deren sich ein großer Percentsatz der Menschen, insbesondere die erwachsenen Altersclassen erfreuen. Unsere Kenntnisse über diese und andere Einflüsse sind heute noch zu lückenhaft, als dass wir in der Lage wären zu sagen, ob sie wirklich den Schlüssel für das Verständnis der epidemiologischen Thatsachen lieferten. Allein schon hat die augenblicklich bestehende Schwierigkeit einen Theil der in praxi beobachteten Thatsachen in Einklang zu bringen mit dem von der Bacteriologie geforderten streng contagionistischen Standpunkte dazu geführt, dass die alte und scheinbar ganz verlassene Annahme der **autochthonen Entstehung der Diphtherie** freilich in wesentlich veränderter, modernisierter Form wieder auftauchte.

Die frühere Anschauung, wonach das Diphtheriegift aus Schmutz und Unreinlichkeit (Filth-Disease), oder durch die Ausdünstungen eines Canales entstehen kann, wird heute, nachdem Koch uns die Existenz specifischer Bakterienarten und ihre Beziehung zu bestimmten Infectionskrankheiten gelehrt hat, kaum mehr einen ernsten Verfechter finden [219]. Die schon von Sydenham und Bretonneau erkannte Specificität der Krankheitsproducte und die damit zusammenhängende Constanz der sie erregenden Bakterienarten sind die Grundpfeiler der heute geltenden Lehre von den

Infectionskrankheiten. Allein, so führt Gottstein[207] aus, für den Mediciner hat das Gesetz von der Constanz der Art nur insoferne Bedeutung, als es die Constanz der pathogenen Eigenschaften bedeutet. Der Glaube an die Constanz der pathogenen Wirkungen des Diphtheriebacillus ist aber durch Roux und Yersin erschüttert, ja widerlegt worden, indem sie nicht nur bei den natürlich vorkommenden Bacillen große Schwankungen bezüglich der Virulenz vorfanden, sondern dieselbe auch experimentell bei einem und demselben Bacterium herabsetzen und durch die gleichzeitige Verimpfung mit Streptococcen erhöhen konnten. Diese Erfahrungen legten den Gedanken nahe, ob nicht der im Munde gesunder Personen so häufig vorhandene Pseudo-Diphtheriebacillus, den sie für die abgeschwächte Varietät des Löffler'schen Stäbchens halten, unter dem Einflusse noch unbekannter Momente, vielleicht der Symbiose mit dem Erysipelcoccus oder anderen Mundbakterien seine Virulenz wieder erlangen und echte Diphtherie hervorrufen könne. „Scharlach wie Masern complicieren sich häufig mit Diphtherie; die Rachenentzündungen, welche diese Krankheiten eröffnen, präparieren die Schleimhaut für die Entwicklung des Diphtheriebacillus. Vielleicht entstehen die im Verlauf dieser Krankheiten auftretenden Diphtherien aus den nicht virulenten Bacillen, die so häufig im Rachen gefunden werden und alsdann unter dem Einflusse der hinzutretenden Infectionskrankheit oder irgend welcher anderer Bacterien ihre Virulenz wieder gewinnen . . . . Man kann sich unter diesen Verhältnissen des Gedankens nicht erwehren, dass dem Pseudo-Diphtheriebacillus eine Rolle bei der Entstehung der Diphtherie zukommt . . . und wir können so vielleicht die Entstehung der sporadischen, durch Contagion nicht erklärbaren Krankheitsfälle unserem Verständnisse näher bringen." (Roux und Yersin.) Den gleichen Gedanken aber in noch allgemeinerer Fassung entwickelt Gottstein mit folgenden Worten: *„Der Diphtheriebacillus steht zu dem kindlichen Organismus im Verhältnisse eines pathogenen Mikroorganismus mit abgeschwächter Virulenz. Durch ein Zusammentreffen mehrerer Momente, die ganz verschiedenartig sein können, kann er eine derartige Steigerung seiner Virulenz erfahren, dass er pathogene Eigenschaften gewinnt. Unter diesen Momenten ist besonders wegen der gesteigerten Giftbildung die Symbiose mit Streptococcen zu fürchten. Bei besonders gesteigerter Virulenz ist, da dieselbe für einige Passagen constant bleibt, auch die Gefahr einer contagiösen Verbreitung der Krankheit im Gegensatz zu der für die Mehrzahl der Fälle geltenden autochthonen Entstehung der Krankheit besonders groß".*

Wir können diese Erörterungen mit den bescheidenen Worten schließen, in denen Roux selbst sein Urtheil darüber abgibt: „c'est là une

hypothèse"; ein neuer, origineller, vielleicht für die weitere Entwicklung der Lehre von den Infectionskrankheiten hochbedeutsamer Gedanke, aber doch nur eine Hypothese. Es ist bis jetzt der Beweis noch nicht geliefert, auch noch nicht einmal versucht worden, dass in der That bei den sporadisch auftretenden Fällen vorher die supponierte abgeschwächte Form des Diphtheriebacillus vorhanden war, während der gegentheilige Fall, dass trotz der durch Monate nachgewiesenen Anwesenheit des Pseudo-Diphtheriebacillus neben virulenten Streptococcen dennoch keine diphtherische Erkrankung und keine virulenten Bacillen entstanden, durch zwei meiner Fälle illustriert wird. Ich habe mich weiterhin bemüht, in den ausführlichen Darlegungen des IV. Capitels nachzuweisen, dass auch der gelungene Nachweis der experimentellen Erhöhung der Virulenz nur auf den abgeschwächten Diphtheriebacillus, nicht aber auf den in der Rachenhöhle gesunder Personen vorkommenden Pseudo-Diphtheriebacillus Bezug hat.

Noch viel weiter geht Gottstein, indem er die Entstehung der Diphtherie aus einem relativ harmlosen Bacterium durch das Hinzutreten äußerer, auf das Bacterium einwirkender Momente geradezu für die Mehrzahl der Fälle annimmt. Einer solchen Anschauung widersprechen gerade die gediegensten, in der Literatur niedergelegten epidemiologischen Studien die übereinstimmend den menschlichen Verkehr als den Vermittler und Träger der Infection erkennen lassen. Dass dies nicht nur im Kleinen, in der Familie der Fall ist, sondern sich auch bei der Ausbreitung der Seuche über Länder und Völker bewährt, zeigt die vortreffliche Studie von Axel Johannessen[203]. Die eigenen Beobachtungen Gottsteins, die unter den allerschwierigsten Verhältnissen inmitten einer Großstadt und ohne bakteriologische Controle angestellt sind, sind am wenigsten dazu angethan dies zu widerlegen und so glaube ich denn, dass wir, bis weitere Beweise für die Möglichkeit und das thatsächliche Vorkommen der autochthonen Entstehung der Diphtherie vorliegen, auf die Heranziehung derselben zur Erklärung der vorläufig noch ungeklärten epidemiologischen Thatsachen besser verzichten sollen.

VII. Bedeutung des Bacillus für die Ätiologie der Diphtherie.

Fast möchte es überflüssig erscheinen. angesichts der überwältigenden Zahl der angeführten Beobachtungen und Thatsachen, welche übereinstimmend das constante Vorkommen des Löffler'schen Bacillus in den Membranen und seine eminente pathogene Fähigkeit bestätigen, die Frage aufzuwerfen, ob derselbe auch wirklich als Erreger des diphtherischen Processes betrachtet werden darf. Allein wir dürfen uns nicht verhehlen, dass diese beiden Momente noch keineswegs genügen, den wissenschaftlichen Beweis für diese Annahme zu erbringen, am wenigsten bei einer Infectionskrankheit wie es die Diphtherie ist, bei welcher vermöge ihrer Localisation auf den der Luft zugänglichen Schleimhäuten jederzeit die Möglichkeit besteht, dass ein zufällig dahingelangter oder schon vorher dort vorhandener Keim unter den durch den Krankheitsprocess geschaffenen Bedingungen sich ansiedeln und üppig vermehren kann. Dieser Einwand war besonders naheliegend gegenüber der ersten Veröffentlichung Löfflers, welche sich noch auf eine geringe Zahl von Fällen stützte und worin Löffler selbst die Annahme von der ätiologischen Bedeutung der Bacillen nur mit der größten Reserve aufzustellen wagte (vergl. S. 20).

Eine weitere Schwierigkeit war darin gelegen, dass das Wort Diphtherie mangels eines untrüglichen diagnostischen Merkmales und unter dem Drucke der Deutung, welche demselben seitens der pathologischen Anatomen untergeschoben war, von den Klinikern in ganz verschiedenem, zumeist aber in sehr viel weiterem Sinne gebraucht wurde, als es dem von Bretonneau aufgestellten Krankheitsbilde entsprach. So kam es, dass Löffler selbst in seinen Untersuchungen eine Reihe von Fällen anführt, welche mit dem ätiologischen Begriffe der Diphtherie nichts zu thun hatten, und auch manche der negativen Befunde anderer Autoren sind auf dieses Missverständnis zurückzuführen.

Wenn die Löffler'sche Entdeckung all diese Fährnisse glücklich überwand und wenn auch langsam. so doch stetig und unaufhaltsam sich die Anerkennung der gesammten medicinischen Welt errang, so lag dies an der Bescheidenheit und Mäßigung mit der Löffler seine auf eine

lange Reihe von Untersuchungen und Experimenten gestützten Schlüsse aufbaute, an der strengen Selbstkritik, mit welcher er jedem möglichen Einwand im vorhinein entgegentrat, an der überzeugenden Gewalt der Thatsachen, die mit den von ihm angegebenen Methoden auch von dem Ungeübten jederzeit und ohne Schwierigkeit bestätigt werden konnten. Dazu kam der glückliche Umstand, dass der Diphtheriebacillus sich als besonders geeignet erwies zum Studium der Toxinwirkung und der daran anknüpfenden Immunitätslehre. Der Förderung, welche die Diphtheriefrage von dieser Seite her erfuhr, ist es zu danken, dass die ätiologische Bedeutung des Löffler'schen Bacillus heute eine der best begründeten Thatsachen der Bakteriologie ist, und dass uns zugleich ein tieferes Verständnis eröffnet wurde für die Art und Weise, in welcher er sich an der Pathogenese der Diphtherie betheiligt.

Freilich währte es, wie schon erwähnt, ziemlich lange, bis die Entdeckung Löfflers die Aufmerksamkeit der Bacteriologen erregte und gleich die erste größere Nachuntersuchung von deutscher Seite gab zu Zweifeln und Bedenken Veranlassung. Hofmann[52] hatte in der schon wiederholt citierten Arbeit zwar das Vorkommen des Löffler'schen Bacillus bei Diphtherie bestätigt, jedoch hatte ihm der Zufall auch solche Culturen in die Hände gespielt, welche auf Thiere keine pathogene Wirkung äußerten. Er hatte ferner dieselben Bacillen in nicht virulentem, in zwei Fällen sogar in virulentem Zustande in der Rachenhöhle von Personen angetroffen, die nicht an Diphtherie erkrankt waren. Diese in späterer Zeit bestätigten Befunde waren im Widerspruche mit den Vorstellungen, welche man sich damals von den Eigenschaften eines specifischen Krankheitserregers machte, sie waren auch in Widerspruch mit dem, was Löffler selbst an seinen Bacillen constatiert hatte und so kam es, das die Angaben Hofmanns, trotz der ausdrücklichen Verwahrung desselben, vielfach als Argumente gegen die causale Beziehung des Bacillus zur Diphtherie verwendet wurden.

Directe Opposition gegenüber der Bedeutung und der Constanz seiner Bacillen erfuhr Löffler nur bei Baumgarten und Prudden. Bei dem ersteren handelt es sich, wie aus den Ausführungen in seinem Lehrbuche der pathologischen Mykologie, S. 352, hervorgeht, wesentlich um theoretische Bedenken, die auch bei dem Begriffe, die man von pathologisch-anatomischer Seite mit dem Worte Diphtherie verbindet, sehr begreiflich erscheinen. Gestützt auf die Angaben von Hofmann, der den mit dem Löffler'schen Bacillus identischen oder doch ihm sehr nahestehenden Pseudo-Diphtheriebacillus als häufigen Bewohner der Mundhöhle bezeichnet, glaubt er, dass die Stäbchen erst secundär in die Membran eindringen und bei ihrer oberflächlichen Lagerung nicht wohl imstande seien, so schwere Allgemeinwirkungen hervorzurufen. Auch

findet er die Zahl der mit positivem Erfolg untersuchten Fälle noch zu gering und die Thierversuche nicht beweisend für die Specificität des Bacillus. In all diesen Beziehungen habe der von ihm und anderen Beobachtern bei Diphtherie und ähnlichen Erkrankungen regelmäßig gefundene Streptococcus pyogenes ein weit größeres Anrecht als Erreger der Krankheit zu gelten, da derselbe nicht nur in den Membranen, sondern auch in der Tiefe der Schleimhaut und im Innern der Organe gefunden wird. Wenn das Thierexperiment mit Streptococcen auch bisher noch keine diphtherieähnliche Erkrankung geliefert hat, so spricht dies bei dem Umstande, dass Thiere an menschlicher Diphtherie überhaupt nicht erkranken, nicht gegen die ätiologische Bedeutung. Indes fügt er vorsichtig hinzu, wenn auch die Möglichkeit, dass diphtheritische Processe durch den Streptococcus hervorgerufen werden, nicht zu bezweifeln ist, ist es noch keineswegs erwiesen, dass dies auch bei dem von Bretonneau gezeichneten Krankheitsbilde der Fall ist.

Diese Anschauung Baumgartens schien ihre Bestätigung zu finden in dem Resultate der sorgfältigen und umfassenden Studien, welche Prudden[85] gelegentlich einer in einem Kinderasyle New-Yorks ausgebrochenen Diphtheritisepidemie anstellte. In den Leichen von 24 an dieser Krankheit verstorbenen Fällen, die bald nach dem Tode bakteriologisch mittels des Plattenverfahrens untersucht wurden, fanden sich in allen (mit Ausnahme von 2) Fällen Streptococcen in großer Menge sowohl in den Membranen als auf den diphtheritisch erkrankten Schleimhäuten, in geringerer Zahl und nur in drei Fällen auch in den inneren Organen. Der isolierte Streptococcus stimmt morphologisch, wie in der Cultur, durchaus mit dem Streptococcus pyogenes oder erysipelatos überein, was sich nach Ansicht des Autors auch mit dem klinischen Verlaufe der Diphtherie deckt, die der phlegmonösen Entzündung, der Eiterung und dem Erysipel sehr nahe steht. Im Thierversuch zeigte er sich wenig virulent. Es sei demnach angesichts des fast constanten Befundes der Streptococcus als Ursache der Diphtherie zu betrachten. Das Misslingen der Versuche, damit diphtherieähnliche Erkrankungen hervorzurufen, sei darauf zurückzuführen, dass eben Thiere überhaupt für Diphtherie nicht empfänglich sind. Neben den Streptococcen hat er in mehreren Fällen den Staphylococcus pyogenes ureus und albus, niemals jedoch die Löffler'schen Stäbchen nachgewiesen.

Wie ich bereits bei Besprechung dieser Abhandlung im Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. XXXII, S. 123, bemerkt, erklärt sich dieses den Beobachtungen aller anderen Untersucher widersprechende Resultat zum Theile wenigstens aus der Untersuchungsmethode. Prudden bediente sich, wie er mittheilt, ausschließlich des Plattenverfahrens und nicht der

sonst geübten Blutserum-Strichcultur. Auf Agar und Blutserumplatten kann aber, wie schon Hofmann angegeben und mir aus eigener Erfahrung bekannt, der Diphtheriebacillus neben den zahllosen anderen Colonien leicht übersehen werden und so möchte ich trotz der Einsprache Prudden's [69] glauben, dass doch die vielleicht nur im Beginne der Erkrankung oder in wenigen Fällen vorhandenen Löffler'schen Bacillen übersehen worden sind. Ich stütze mich dabei vornehmlich auf die Fälle XVI und XXIII. Prudden bemerkt betreffs derselben (im Auszuge angeführt):

„XVI. Kind, $3^1/_2$ Jahre alt, im Asyl mit Kehlkopfcroup erkrankt, stirbt am dritten Tage der Erkrankung. Section zeigt eine zusammenhängende fibrinöse Membran von der Spitze der Epiglottis bis zur Bifurcation. In derselben werden vereinzelt kurze gedrungene Bacillen nachgewiesen, die auch in den Culturen gefunden werden; keine Streptococcencolonien.

XXIII. Mädchen, 6 Jahre alt, erkrankt mit schwerer Dyspnoe und Crouphusten, stirbt, da die Operation verweigert wird, am gleichen Tage. Sectionsbefund wie oben. Mikroskopisch in der Pseudomembran nur wenige kurze Bacillen nahe der Oberfläche. In den Culturen fehlten die Streptococcen und wurden 2 Arten von Bacillen in großer Zahl gefunden, von denen die eine ein häufiger Bewohner der Mundhöhle, die andere kurze plumpe Bacillen mit abgerundeten Ecken."

Der Umstand, dass gerade bei diesen Fällen, welche klinisch als Typen primärer Kehlkopfdiphtherie imponieren, die Streptococcen fehlten und mikroskopisch wie in Cultur kurze Bacillen gefunden wurden, macht es doch in hohem Grade wahrscheinlich, dass es sich hier um die durch die Löffler'schen Bacillen hervorgerufene Diphtherie gehandelt hat. Für die Mehrzahl der Fälle dürfte jedoch sicherlich die Annahme Prudden's Geltung haben, dass jene Epidemien größtentheils aus diphtherieähnlichen durch Streptococceninvasion hervorgerufenen Fällen bestanden habe. Wie auch die späteren, an ähnlichem Material durchgeführten Untersuchungen Park's [76] zeigen, scheinen die durch Streptococcen veranlassten diphtherieähnlichen Rachenerkrankungen in Amerika häufiger zu sein als bei uns, und einen beträchtlichen Procentsatz der von den Klinikern als Diphtherie bezeichneten Erkrankungen auszumachen. Prudden hat übrigens selbst in einer zweiten Mittheilung [79] diese Fälle als nicht zur Diphtherie gehörig bezeichnet und den Nachweis erbracht, dass bei den typischen und uncomplicierten Diphtheriefällen stets der Löffler'sche Bacillus gefunden wird.

Die strengsten Einwände und Bedenken, welche sich auf Grundlage der damals bekannten Thatsachen gegen die ätiologische Bedeutung der Bacillen machen ließen, hat Löffler selbst am Schlusse seiner großen Arbeit zusammengestellt:

1. Die Stäbchen werden vermisst in einer Anzahl typischer Fälle von Diphtherie.

2. Sie finden sich nicht in der beim Menschen beobachteten typischen Anordnung in den nach ihrer Einimpfung entstandenen Pseudomembranen der Kaninchen und Hühner.

3. Nach Übertragung auf die unverletzten Schleimhäute des Rachens, der Luftwege der Augen und der Scheide entfalteten sie keine Wirkung bei Thieren, welche sonst für die Impfung empfänglich sind.

4. Die Thiere, welche die Impfung überlebten, zeigten keine Lähmungserscheinungen.

5. Endlich wurden im Mundschleim eines gesunden Kindes Bacillen gefunden, welche nach ihrer Form und ihrem physiologischen Verhalten sich mit den Diphtheriestäbchen identisch erwiesen.

Inwieweit sind nun diese Einwände durch die Resultate der späteren Forschungen bestätigt oder widerlegt worden?

Der erste Punkt ist wohl durch die überwältigende Zahl der von den verschiedensten Beobachtern und an den verschiedensten Orten angestellten Nachuntersuchungen dahin entschieden, dass der Löffler'sche Bacillus constant und in allen Fällen echter Bretonneau'scher Diphtherie vorhanden ist. Die Zahl der bis zum Jahre 1890 mit positivem Erfolge untersuchten und publicierten Fälle betrug laut der Zusammenstellung Tangl's[67] bereits 450. Rechnet man dazu die 427 Fälle, wie sie sich aus den Statistiken der Kinderkliniken in Paris, New-York, Berlin ergaben, weiters die 95 Fälle meiner eigenen Beobachtung, so ergibt sich, dass die Zahl von 1000 nahezu erreicht wird. Die Zahl der wirklich ausgeführten Untersuchungen ist aber sicherlich eine weit größere, nachdem der Nachweis der Diphtheriebacillen auf dem Wege der Cultur heute bereits eine unentbehrliche und in allen besser situierten Kinderkrankenhäusern geübte Methode behufs Stellung der Diagnose darstellt. Bedenkt man die große Menge derjenigen Umstände, welche einen Fehlerfolg der Untersuchung bedingen können, so ist der Percentsatz der positiven Fälle von 95%, wie er in der Statistik von Tangl sich ergibt, ein überraschend hoher. Philip[150] berichtet aus dem Baginsky'schen Spitale, dass unter 332 untersuchten Diphtheriefällen in 326 die Diphtheriebacillen schon beim ersten Ausstrich, nur 6mal bei wiederholter Untersuchung gefunden wurden.

Negatives Resultat der Untersuchung kann dadurch bedingt sein, dass man andere nur fälschlich als Diphtherie bezeichnete Erkrankungen auswählt, wie dies bei den ersten Untersuchungen Löfflers (Fall 1—6) der Fall war. Auch wenn Diphtheriebacillen vorhanden sind, können sie in den Culturen vermisst werden, wenn die Impfung von den Membranen durch das Sträuben des Kindes erschwert und unsicher wird, wenn daneben zu zahlreiche andere Keime sich auf

den Blutserumröhren entwickeln, wenn ein nicht ganz tadelloses Blutserum verwandt wird. Obgleich zahlreiche und verlässliche Autoren ausschließlich mittels Agarplatten arbeiten, möchte ich selbst nur dann das Fehlen der Diphtheriebacillen für erwiesen ansehen, wenn auch der Ausstrich auf Blutserum ein negatives Resultat ergab. Zu wiederholtenmalen hat mir die Verwendung des Agar versagt, während ich auf Blutserum noch positive Resultate erhielt. Endlich können die Bacillen auch zur Zeit der Untersuchung bereits wieder verschwunden sein; namentlich ist dies der Fall bei den mit desinficierenden Mund- und Gurgelwässern behandelten Fällen. Derartige Beispiele, wo unter dem Einflusse einer energisch desinficierenden örtlichen Behandlung die Bacillen trotz des Fortbestandes der Membranen nicht mehr nachzuweisen waren, sind von Strübing[151], sowie in meiner Arbeit: „Über die örtliche Behandlung der Rachendiphtherie“[152] angeführt. Allein auch ohne solche Eingriffe können ausnahmsweise die Bacillen schon früher als die krankhaften Veränderungen verschwinden, wenn sie mit den ersten Membranen abgestossen oder durch andere Mikroorganismen überwuchert sind; letzteres also in den sogenannten septischen und in den chronischen Diphtherien. Im allgemeinen kann man sagen: je frischer der Fall, je jünger die Membran, umso reichlicher und leichter nachweisbar sind die Bacillen. Es ist bis jetzt noch kein Fall bekannt, der sich klinisch als zweifellose echte Diphtherie charakterisierte und bei der unter Einhaltung der obigen Maassregeln vorgenommenen Untersuchung die Diphtheriebacillen vermissen ließ.

Noch beweisender als der einmalige Nachweis der Bacillen auf der Höhe der Erkrankung sind jene Untersuchungen, bei welchen die Anwesenheit der Bacillen während der ganzen Dauer der Erkrankung schon vor Entstehung der Membranen und noch nach Schwund derselben, sowie endlich ihr Fehlen auf den völlig zur Norm zurückgekehrten Schleimhäuten nachgewiesen wurde. Die ersten derartigen systematisch durchgeführten Untersuchungen sind in meiner Mittheilung[60] enthalten. Morel[74] berichtet aber zwei Fälle, in welchen er die virulenten Diphtheriebacillen im Schleimbelage der Tonsillen nachweisen konnte, noch ehe es zur Bildung von Pseudomembranen gekommen war. Beck, Löffler, Tangl fanden sie in Fällen, in welchen die Membranen höchstens einige Stunden alt waren. Solche Beobachtungen sind am meisten geeignet, den Einwand zurückzuweisen, dass die Bacillen erst secundär in Membranen eindringen oder erst vom dritten Krankheitstage nachweisbar sind.

Die folgenden Punkte Löfflers (2—4) beziehen sich auf die Verschiedenheiten, welche die beim Thiere erzeugte experimentelle Diphtherie gegenüber der beim Menschen beobachteten Erkrankung aufweist. Wenn

es gelingt, durch die Verimpfung des isolierten Bacillus auf das Thier eine den Menschen analoge Erkrankung hervorzurufen, so muss dies in der That als der sicherste und unumstößlichsten Beweis für die Pathogenität desselben betrachtet werden.

Leider sind wir nun in den seltensten Fällen imstande, diesen Beweis zu liefern. Strenge genommen, ist dies nur beim Milzbrand der Fall. Schon bei der Verimpfung der Tuberkulose ist es noch nicht gelungen, beim Thiere einen der chronischen Phthisis pulmonum ähnlichen Verlauf zu erzielen. Der Symptomcomplex der Cholera asiatica kann im Thierversuch nur sehr unvollständig mittels der gewaltsamen Infection ins Duodenum hervorgerufen werden und bei Typhus lässt derselbe völlig im Stich, insoferne die mittels der Typhusbacillen bei Thieren hervorgerufenen Erscheinungen jede Ähnlichkeit mit dem typischen Verlauf der Erkrankung des Menschen vermissen lassen. Niemand wird daraus den Schluss ableiten, dass diese Bacterien nicht trotzdem die Ursache der menschlichen Erkrankung sein können. Sehen wir doch ja umgekehrt, dass die für gewisse Thiere mörderischen Infectionskrankheiten und deren Erreger für den Menschen und andere Thiere ganz unschädlich sind. Der Grund dieses Verhaltens ist die Verschiedenheit des menschlichen und des thierischen Organismus und die enge Anpassung der Parasiten an die Eigenthümlichkeiten des von ihnen bewohnten Wirtes.

Das Gleiche gilt von der experimentellen Diphtherie. Trotzdem zahlreiche, bei den Thieren vorkommender Erkrankungen als Diphtherie bezeichnet werden und auch eine mehr oder weniger große Ähnlichkeit mit derselben aufweisen, so ist doch, wie im vorstehenden Capitel ausgeführt wurde, trotz der reichlichen Gelegenheit zur Infection keine einzige spontan auftretende Thiererkrankung bekannt, welche durch den Löfflerschen Bacillus hervorgerufen wäre. Selbst bei künstlicher Infection gelingt es erst durch Einreiben der Cultur nach vorgängiger Läsion des Epithels, auf Schleimhäuten die Bildung fibrinöser Membranen hervorzurufen, welche mit der bei der menschlichen Diphtherie entstehenden eine gewisse Ähnlichkeit haben und auch ähnliche klinische Erscheinungen hervorzurufen imstande sind. Das classische Object dafür ist die Trachealschleimhaut von Kaninchen, jungen Hunden, Katzen etc. Die dabei entstehenden fibrinösen Membranen rufen ähnlich wie beim Menschen Athembehinderung und schließlich ein Bild ähnlich dem eines croupkranken Kindes hervor. Roux schildert dies mit folgenden Worten:

„*L'affection que l'on product ainsi chez le lapin rapelle le croup chez l'homme. La difficulté que l'animal éprouve à respirer, le bruit que fait l'air en passant par la trachè obstruée: l'aspect de la trachée con-*

gestionnée et tapissée de fausses membranes, le gonflement oedémateux de tissus et de ganglions du cou rendent cette ressemblance absolument frappante."

Ein Weiterkriechen dieser Membranen über die Trachea hinaus findet nicht statt und Löffler vermisste auch die Menge und die Anordnung der Bacillen, wie sie in den Schnitten der entsprechenden pseudomembranös belegten Organe des Menschen gefunden werden. Tangl war, wie er schreibt, in dieser Beziehung glücklicher. Er hat sie wenigstens in einigen Experimenten in ähnlichen Haufen in den oberflächlichen Schichten der Pseudomembran gefunden wie beim Menschen und sie in jedem Falle aus den Membranen herauszüchten können. Die Bacillen haben sich also zweifellos auf dem Thierkörper vermehrt und auch die Pseudomembran erzeugt. In gleichem Sinne spricht sich Spronck aus, während Baumgarten in einer Anmerkung (Jahresbericht 1891, S. 231) sich auch heute noch nicht für überzeugt hält, dass das histologische Verhalten der experimentell mittels Diphtheriebacillen erzeugten Membran mit demjenigen der Membranen bei epidemischer Diphtherie des Menschen in allen wesentlichen Punkten übereinstimmt. Indes mögen spätere Untersuchungen die Frage in diesem oder jenem Sinne entscheiden, so wird auch, wenn die Uebereinstimmung in der Structur der Membranen fehlen sollte, dies doch wohl kaum einen Grund abgeben können, die ätiologische Bedeutung der Bacillen in Frage zu stellen.

Löffler hat bei seinen zahlreichen Impfversuchen bei 2 Tauben und einem Hahn Erscheinungen beobachtet, welche die größte Ähnlichkeit mit einer diphtherischen Lähmung darboten, jedoch bei der Section der Thiere sich als durch andere Momente bedingt herausstellten, so dass die Annahme einer diphtherischen Lähmung unzulässig erschien. Mit Recht erkannte Löffler in dem Mangel dieses für die menschliche Diphtherie so charakteristischen Symptomes bei den Thieren eine empfindliche Lücke seiner Beweisführung. Dieselbe wurde in glänzender Weise durch die seitdem vielfach bestätigten Untersuchungen von Roux und Yersin ausgefüllt. Diese Autoren zeigten, dass namentlich nach Injection der Culturfiltrate und geeigneter Wahl der Dosis nicht selten gelingt, bei Hasen, Hunden, Tauben, Hühnern etc., welche nicht der Intoxication erlagen, typische Lähmungserscheinungen zu sehen, welche entweder während oder erst nach Ablauf der acuten Erkrankung, also ganz nach Art der postdiphtherischen Lähmungen entstehen und da, wo sie nicht zum Tode führen, in völlige Heilung ausgehen können. Sie entsprechen klinisch wie pathologisch-anatomisch den beim Menschen beobachteten Erscheinungen, wie man insbesondere bei Erkrankung der größeren, höher organisierten Thiere wie der Hunde erkennen kann. Die Schilderung eines solchen

überzeugenden Experimentes, wie sie in dem zweiten Mémoire von Roux und Yersin enthalten, ist Seite 132 im Wortlaute wiedergegeben.

Derartige Beobachtungen, wie sie von Roux auch an anderen Thieren, insbesondere an Tauben gemacht wurden, sind die treuen Copien der postdiphtherischen Lähmungszustände des Menschen und lassen kaum einen Zweifel an der Identität der beiden Processe. Die Identität derselben wurde übrigens durch Sidney Martin auch bezüglich der pathologisch-anatomischen Veränderung der Nerven festgestellt. Durch Injection seiner Albumosen erhielt er bei den Thieren, zumeist Kaninchen, die typischen Lähmungserscheinungen und bei der Section charakteristische Veränderungen in den peripheren Nerven. Die Markscheiden erscheinen zerklüftet, mit Osmium schlecht färbbar, schließlich ganz oder bis auf kleine Reste geschwunden. Der Achsencylinder kann dabei intact oder ebenfalls erkrankt, granuliert, verschmächtigt, in seiner Continuität unterbrochen sein. In den hochgradigsten Fällen trifft man überhaupt keine Markscheiden, sondern nur mehr schmale, von Schwann'scher Scheide umhüllte Achsencylinder an. Der von solchen Nerven versorgte Muskel zeigte partielle fettige Degeneration der Muskelfasern. Diese Veränderungen stimmen mit den von Gombault, Meyer, Leyden und jüngst von Arnheim[209] beschriebenen Befunden bei den diphtherisch erkrankten Nervenstämmen des Menschen überein. Es handelt sich in beiden Fällen um eine primäre parenchymatöse, von außen nach innen fortschreitende Degeneration der Nervenfaser, während das Centralnervensystem und in der Mehrzahl der Fälle auch die Muskulatur verschont bleibt. Die Übereinstimmung besteht also nicht nur in dem klinischen Bilde, sondern auch in Bezug auf die anatomische Begründung.

Es ist zweifellos, dass die Fortsetzung dieser vergleichend histologischen Untersuchungen noch eine große Zahl weiterer Analogien an das Tageslicht ziehen wird. So haben die bekannten Befunde von Oertel, welches das Auftreten von nekrobiotischen Herden in der erkrankten Schleimhaut sowie auch in den inneren Organen der Diphtheriekranken nachweisen, bereits durch Babes[105], Welch und Flexner[109] ihre Bestätigung für die experimentelle Diphtherie erhalten. Das Gleiche gilt bezüglich der parenchymatösen Veränderungen am Herzmuskel, die zuletzt von Hesse[210] eingehend studiert wurden.

Im allgemeinen kann man sagen, dass, je tiefer man in der Erkenntnis des diphtherischen Processes vorgedrungen, umso zahlreichere und innigere Analogien zwischen diesen äußerlich so verschiedenen Erkrankungen sich ergeben haben. Bei den subcutan injicierten Meerschweinchen handelt es sich ebenso wie bei dem an Rachen-Kehlkopfdiphtherie erkrankten Menschen um eine Intoxication durch die an der Impfstelle,

respective auf der erkrankten Schleimhaut localisierten Bacillen. Eine Verbreitung derselben im Körper findet nicht oder nur ausnahmsweise statt. Die Allgemeinerscheinungen werden in beiden Fällen durch die vom Krankheitsherde in die Säftemasse resorbierten Giftstoffe hervorgerufen und zeigen untereinander wieder zahlreiche gemeinsame Züge: die electivtoxische Wirkung auf Herz, auf Nervensystem und Niere, die Albuminurie, die schwere Alteration der Gefässe, die motorischen Lähmungserscheinungen bei ungestörtem Sensorium, das Absinken der Körpertemperatur etc. Die gleichen Allgemeinerscheinungen wie durch die Impfung mit den Bacillen werden auch durch die Injection des in den Diphtherieculturen gebildeten, durch Filtration von den Bacillen getrennten Giftstoffes erhalten und dieses Toxin ist wiederum aus dem Körper der mittels Impfung der Bacillen getödteter Thiere [120], sowie wenn auch in abgeschwächtem Grade aus dem Urin und den Organen von an Diphtherie verstorbenen Menschen dargestellt worden.

Es findet sich schließlich eine interessante Analogie in Bezug auf diejenigen Zustände, die beim Thiere wie beim Menschen nach Überstehen einer diphtherischen Erkrankung zurückbleiben. Es ist eine in der Pathologie längst gekannte Erfahrung, dass das Überstehen gewisser Infectionskrankheiten einen länger oder kürzer dauernden Schutz oder mit anderen Worten eine erworbene Immunität gegenüber einer abermaligen Erkrankung derselben Art gewähren. Nachdem Jenner, ausgehend von dieser Erfahrung, auf empirischem Wege zur Entdeckung der Vaccination und der erfolgreichen Bekämpfung der Pocken gelangt war, haben fast ein Jahrhundert später Pasteur und seine Schüler den Versuch gemacht, auf dem Wege des Experimentes durch Verimpfung mit abgeschwächten Culturen diesen Impfschutz künstlich hervorzubringen. Nachdem sich die Durchführbarkeit und die Brauchbarkeit dieser Methode auch für therapeutische Zwecke erwiesen hatten, wurde dieselbe von deutschen Autoren weiter entwickelt und von Behring speciell bei der experimentellen Diphtherie der Thiere in Anwendung gebracht. Diese Studien führten Behring zu der fundamentalen Entdeckung, dass die Heilung und der Impfschutz oder die Immunität der von ihm vorgeimpften Thiere durch einen im Blutserum derselben enthaltenen Körper bedingt ist, welcher die krankmachende Wirkung einer späteren Infection mit demselben Krankheitserreger verhindert. Dieser Körper behält diese Eigenschaft auch außerhalb des thierischen Körpers und theilt sie in die Säftemasse anderer empfänglicher Organismen injiciert auch diesen mit. Ob diese schützende Wirkung in einer Bindung der von den Bacillen producierten Giftstoffe [Aronson [220]] oder in einer (passiven) Immunisierung der Gewebe besteht, soll hier nicht weiter erörtert werden. Behring, der sich um das Studium dieser Verhältnisse

und die praktische Verwertung derselben für die Heilung der Diphtherie die grössten Verdienste erworben, hat über die Entwicklung und den gegenwärtigen Stand dieser Frage in mehreren zusammfassenden Publicationen[4, 211] berichtet, auf die ich verweise.

Wenn wirklich eine soweit gehende Analogie zwischen der menschlichen und der experimentellen Diphtherie besteht, so ist zu erwarten, dass auch in Bezug auf den Heilungsvorgang und den darnach zurückbleibenden specifischen Schutzkörper ähnliche Verhältnisse vorliegen. Wir würden darin einen weiteren und schwerwiegenden Beweis für die Identität der beiden Processe erhalten. Freilich wird sich derselbe, nachdem die Natur dieses Schutzkörpers noch gänzlich unbekannt, nur dadurch erbringen lassen, dass man das menschliche Blutserum, ebenso wie dasjenige der immunisierten Thiere daraufhin prüft, ob es imstande ist, empfängliche Thiere gegen die Infection mit Diphtheriebacillen oder Toxinen zu schützen. Allein wir haben allen Grund zu der Annahme, dass keinem anderen Stoffe eine so eigenartige, specifisch schützende Wirkung zukommt, und dass überall da, wo er in größerer, deutlich nachweisbarer Menge vorhanden ist, auch derselbe specifische Krankheitsprocess vorausgegangen ist.

Von diesem Gesichtspunkte aus liegt auch in dem von Klemensiewicz und mir[141] erbrachten Nachweise eines Schutzkörpers, der im Blute der von Diphtherie geheilten Menschen vorhanden ist, und welchem gleichfalls die specifisch schützende Wirkung gegenüber der diphtherischen Intoxication zukommt, ein weiteres und wichtiges Argument für die Identität der menschlichen und der experimentellen Diphtherie geliefert. Versuch I und II sind bereits in der angeführten Publication mitgetheilt und analysiert.

I. Versuch. C. A., 9 Jahre alt. Rachendiphtherie, erkrankte am 21. October 1892 mit disseminierten Belägen auf der rechten Tonsille in der hinteren Rachenwand Crouphusten und leichter Laryngostonose. Die Temperatur betrug 38·5°; im Harn Spuren von Eiweiß. In den nächsten Tagen bilden sich sämmtliche Erscheinungen zurück. Am 26. October sind auch die Beläge völlig geschwunden. Culturen wurden angelegt am 23., 25., 26. October und am 4. November. Es wurden außer Streptococcen Löfflerbacillen in mäßiger Zahl aus den Blutserumröhrchen isoliert. Eine 24stündige, schwach alkalische Bouilloncultur der am 4. November abgeimpften Bacillen tödtete ein Meerschweinchen von 1020 *gr* Körpergewicht bei einer Dosis von 0·02% des Körpergewichtes binnen 26 Stunden.

Der ganze Krankheitsprocess war ein sehr leichter und hatte bis zum Verschwinden der localen Erscheinungen 6 Tage gedauert. Diphtheriebacillen wurden noch 9 Tagen nach Schwund der Membranen nachgewiesen.

Am 10. November, 20 Tage nach Beginn der Erkrankung, 14 Tage nach Schwund der localen Erscheinungen, wurde mittels Venaesectio Blut entnommen, defibriniert und sofort zum Versuch verwendet. Zur Infection dienten die aus demselben Falle gezüchteten Bacillen.

II. Versuch. P., 5 Jahre alt, Rachenkehlkopfdiphtherie, erkrankt am 17. November mit Heiserkeit, zu der sich nach 3 Tagen ausgesprochene Athemnoth gesellt. Am 22. November Aufnahme ins Spital, woselbst die Tracheotomie vorgenommen wurde. Temperatur 38·5°; Albuminurie 0·1% Eiweiß. Erst am folgenden Tage zeigten sich deutliche Beläge auf beiden Tonsillen und der Uvula. Aus der Trachea entleeren sich reichlich fibrinöse Membranen. Unter allmählichem Nachlass des Fiebers schwinden die Beläge bis zum 28. November vollkommen und am 30. November konnte auch die Canüle entfernt werden. Culturen wurden am 22. November aus den Membranen der Trachea und am 28. November aus dem Rachen angelegt und ergaben zahlreiche Diphtheriebacillen, deren 24- oder 48stündige Bouilloncultur zu 0·27% des Körpergewichtes injiciert die Meerschweinchen in 36 Stunden tödtete. Am 7. December, das ist am 20. Tage nach Beginn der Erkrankung, 9 Tage nach Schwund der Membranen, wurde dem Patienten unter aseptischen Cautelen Blut entnommen. Dasselbe wurde in einem graduierten, sorgfältig sterilisierten Gefäße aufgefangen und verschlossen durch 24 Stunden im Eisschranke aufbewahrt. Hierauf wurde das Serum abgegossen und zur Injection verwendet.

III. Versuch. Popesch, 5 Jahre alt, erkrankt am 17. November 1892 mit Heiserkeit. Am 20. Athemnoth, die sich so steigert, dass bei der Aufnahme am 22. November sofort die Tracheotomie vorgenommen werden muss. Die Tonsillen und Uvula sind mit dicken Membranen belegt, in denen Diphtheriebacillen mittels Cultur nachgewiesen werden (Tabelle Nr. 59), mäßiges Fieber bis 39·2° ansteigend, im Harn bis 0·1% Eiweiß. Die Canüle wird entfernt am 30. November. An demselben Tage brachen bei dem Kinde Morbillen aus, die leicht verliefen. Am 7. December wird bei völligem Wohlbefinden, 20 Tage nach Beginn der Krankheit, Blut mittels Venaesectio entnommen.

IV. Versuch. Hosch M., 3 Jahre alt, erkrankt plötzlich mit bellendem Husten, Athemnoth, ohne dass Beläge im Hals sichtbar waren. Am 5. Krankheitstage 19. Jänner 1893 wurde sie ins Spital gebracht, wo sie sofort intubiert und 24 Stunden später tracheotomiert werden musste. Aus den Membranen der Trachea, sowie den jetzt erscheinenden Rachenbelägen werden Diphtheriebacillen gezüchtet (Tab. Nr. 60). Durch 5 Tage besteht andauerndes Fieber bis 39·7° und Albuminurie. Am 30. Jänner wird die Kanüle entfernt, am 9. Februar wird das Kind geheilt entlassen.

Blutentnahme am 30. Jänner, d. i. den 15. Tag nach Beginn der Erkrankung.

V. Versuch. Kobenz, 5 Jahre, erkrankt am 19. Februar 1893 mit Angina lacunaris, am 22. Februar Athembeschwerden, weshalb er am folgenden Tage ins Spital gebracht und sofort tracheotomiert wird. Auf den Tonsillen disseminierte Beläge, hintere Rachenwand und Epiglottis belegt. Am zweiten Tage nach der Operation Temperatursteigerung auf 40°, dann mäßiges, remittierendes Fieber, das auch nach Entfernung der Canüle am 1. März mit Unterbrechungen andauert. Am 2. März Venaesectio. Patient ist auffällig matt, Puls frequenter. Am 9. März plötzlich Erbrechen, Bauchschmerzen, Cyanose, kaum fühlbarer frequenter Puls. Plötzlicher Exitus. Section ergibt Dilatation und fettige Degeneration des Herzens als Todesursache (Tab. Nr. 61).

VI. Versuch. Sassenberg, 5 Jahre, aufgenommen am 9. März, soll vor 8 Tagen mit Fieber und Halsweh erkrankt sein. Tonsillen und Uvula sind mit confluierenden Membranen eingescheidet. Temperatur übersteigt nur zeitweise 38°; im Harn geringe Mengen von Eiweiß. Localbehandlung mit Sublimatschwämmen und Eisenchloridspray. Am 15. März sind die Tonsillen fast, am 20. März ganz frei von Belag. Am 30. März Morbillen, die leicht verlaufen. Inmitten der ungestörten Reconvalescenz wurde am 9. April, am 40. Krankheitstag, die Venaesectio vorgenommen.

VII. Versuch. Derselbe, Venaesectio am 17. April oder am 48. Tage nach Beginn der Diphtherie.

VIII. Versuch. Müller Josef, $3^1/_2$ Jahre alt, erkrankt am 12. November 1893, wurde mit hochgradigster Athemnoth am 17. November ins Spital eingeliefert. Sofort Intubation, der eine Stunde später die Tracheotomie nachfolgte. Ueber beiden Tonsillen und Uvula zusammenhängende speckige Membranen. Nach der Operation kurzer Anstieg bis 39·8; von da an subfebrile Temperaturen. Entfernung der Canüle gelingt erst am 30. November. Hochgradige Albuminurie bis 1·2%. In der Reconvalescenz tritt eine Bronchopneumonie hinzu, die Patient in den Tagen vom 11.—19. December übersteht. Am 21. December ist der Eiweißgehalt des Harns geschwunden, Patellarsehnenreflex nicht hervorzurufen. Patient wird am 30. December 1893 geheilt entlassen.

Am 10. Juni tritt er abermals wegen Pleuropneumonie ins Spital ein. Die Erkrankung verläuft nach zweitägigem Fieber günstig. Nach Ablauf derselben wird 20. Juni fast 8 Monate nach Ueberstehen der Diphtherie eine Venaesectio vorgenommen. Zwei Tage später kam ein leichter Stauungsikterus zur Beobachtung.

Versuchs-Nr.	Meerschweinchen	Gewicht	Menge des injicierten Serums	Alter und Menge der injicierten Bouilloncultur *)	Erfolg
			in Procenten des Körpergewichtes		
I.	A.	287	1,9 intraperitoneal	0,09 einer 14tägl. B.-C.	Nimmt an Körpergewicht zu, wird 4 Wochen später durch Injection einer virulenten D.-B.-C. getödtet.
	B.	440	0,85 intraperiton.	0,11 ders. B.-C.	Nimmt an Körpergewicht zu, wird mehrfach injiciert, crepiert 2 Monate später.
	Cont.	466	—	0,11 „ „	† 8 Tag später, mit typischem Befund.
II.	A.	413	0,24 intraperiton.	0,27 einer 24stündl. B.-C.	Keine Abnahme des Körpergewichtes, wird 3 Wochen später mit 0,25 Proc. einer hochvirulenten Cultur injiciert, † 24 Stunden.
	B.	418	0,5 intraperiton.	0,14 ders. B.-C.	Zunahme des Körpergewichtes, wird 3 Wochen später mit 0,25 Proc. einer hochvirulenten Cultur injiciert, † 24. Stunde.
	C.	287	1,4 intraperiton.	0.27 „ „	Zunahme des Körpergewichtes, erliegt 5 Wochen später der Injection mit 0·91 Proc. einer hochvirulenten Cultur.
	Contr. 1	446	—	0.1 „ „	† 44. Stunde, typ. Befund.
	Contr. 2	482	—	0,14 „ „	† 5. Tag, typischer Befund.
	Contr. 3	440	—	0,14 „ „	† 80. Stunde, typ. Befund.
	Contr. 4	289	—	0,27 „ „	† 36. Stunde, „ „
	Contr. 5	292	—	0,27 „ „	† 36. Stunde, „ „

*) Die Injection der Diphtherie-Bouilloncultur geschah stets 24 Stunden nach Einverleibung des Serums subcutan unter Bauchhaut.

Versuchs-Nr.	Meerschweinchen	Gewicht	Menge des injicierten Serums	Alter und Menge der injicierten Bouillonenltur	Erfolg
			in Procenten des Körpergewichtes		
III.	A.	413	0,24 intraperiton.	0.27 einer 24 stündl. B.-C.	Geringe Zunahme d. Körpergewichtes, erhält 3 Wochen später 0,25 Proc. einer anderen Cultur, † 24. St.
	B.	418	0,47 intraperiton.	0,14 ders. B.-C.	Zunahme des Körpergew., 3 Wochen später mit 0,5 Proc. injiciert. † 44. St.
	C.	287	0,14 intraperiton.	0.27 „ „	Starke Zunahme d. Körpergewichtes, 4 Wochen später 0,1 Proc. injiciert, † 44. Stunde.
	D.	315	1,9 intraperiton. stark hämoglobinhaltig	—	† 24. Stunde, stark dyspnoisch. Im Peritoneum Reste der Injectionsflüssigkeit, keine deutlichen Entzündungs-Erscheinungen, Ausstrich auf Agar steril.
	Contr. 1	482	—	0,14 „ „	† 5. Tag, mit typ. Befund.
	Contr. 2	289	—	0.27 „ „	† 36. Stunde m. typ. Befund.
	Contr. 3	292	—	0,27 „ „	† 36. „ „ „ „
IV.	A.	362	0,05 subcutan	0.1 „ „	† 63. Stunde starkes hämorrh. Ödem der Injectionsstelle, Exsudat, Nebennierenhyperämie.
	B.	350	0,1 subcutan	0,1 „ „	† 46. Stunde, Befund w. o.
	C.	329	0,25 subcutan	0,1 „ „	† 47. Stunde, besonders starkes Ödem, sehr wenig Erguss.
	D.	336	0,3 subcutan	0,1 „ „	† 36. Stunde, typ. Befund.
	E.	317	0,5 subcutan	0,1 „ „	Körpergewichtszunahme.

Versuchs-Nr.	Meerschweinchen	Gewicht	Menge des injicierten Serums (in Procenten des Körpergewichtes)	Alter und Menge der injicierten Bouilloncultur (in Procenten des Körpergewichtes)	Erfolg
	F.	254	0.5 subcutan	0,1 einer 24 stündl. B.-C.	Es bildet sich ein Geschwür an der Injectionsstelle, das wieder verheilt.
	G.	280	0.5 subcutan	0,2 ders. B.-C.	† 40. Stunde, starkes Infiltrat u. Schwartenbildung an der Injectionsstelle, sonst typischer Befund.
	H.	310	1,0	0,2 „ „	Geschwür an der Injectionsstelle. Thier magert ab, † 9 Wochen später.
	J.	300	1,0	0,2 „ „	† 72. Stunde, typ. Befund.
	Contr.	460	—	0,2 „ „	† 42. Stunde, „ „
V.	A.	619	0,01 subcutan	0,2 „ „	† 40. Stunde, typ. Befund.
	B.	480	0.05 subcutan	0,2 „ „	† 24. Stunde, „ „
	C.	467	0.1 subcutan	0,2 „ „	† 48. Stunde, „ „
	D.	416	0,25 subcutan	0,2 „ „	† 4. Tag, sehr beträchtliches hämorrh. Ödem, geringere Veränderung d. inneren Organe.
	F.	385	0,5 subcutan	0,2 „ „	† $2^1/_2$. Tag, typ. Befund.
	Contr. 1	692	—	0,05 „ „	† 60. Stunde, typ. Befund.
	Contr. 2	541	—	0,1 „ „	† 51. Stunde, „ „
	Contr. 3	502	—	0,2 „ „	† 33. Stunde, „ „
VI.	A.	753	0,01 subcutan	0,05 „ „	† 37. Stunde, „ „
	B.	660	0.1	0,05 „ „	† 40. Stunde, „ „

Versuchs Nr.	Meerschweinchen	Gewicht	Menge des injicierten Serums	Alter und Menge der injicierten Bouilloncultur	Erfolg
			in Procenten des Körpergewichtes		
	C.	605	0,5	0,05 einer 24stündl. B.-C.	† 4. Tag, enormes, hämorrh. Ödem, sehr geringe Veränderung der inneren Organe.
	D.	482	0,5	0,05 ders. B.-C.	† $2^1/_2$. Tag, Befund w. b. C.
	E.	451	1,0	0,05 „ „	† 12. Tag. Infiltrat an der Impfstelle, Nekrose der Bauchhaut, Abmagerung auf 295 *gr*, Section ergibt außer leichten peritonitischen Erscheinungen keinen Befund.
	Contr. 1	629	—	0,05 „ „	† 56. Stunde, typ. Befund.
VII	A.	385	0,1	0,03 „ „	† 10. Tag, ausgedehnte Schwartenbildung an der Impfstelle, sehr geringe Veränderungen d. inneren Organe.
	B.	265	0,37	0,03 „ „	† 21. Tag, kleine Hautnekrose an der Impfstelle, sehr gering. Veränderungen der inneren Organe.
	C.	350	0,5	0,03 „ „	† 10. Tag, Befund w. b. A.
	D.	342	0,7	0,03 „ „	† 4. Tag, „ „
	E	225	1,0	0,03 „ „	† 20. Tag, Hautnekrose, zuletzt Parese der hinteren Extremitäten, Abmagerung auf 166 *gr*, Sectionsbefund sonst negativ.
	F.	248	0,5	0,05 „ „	† 53. Stunde typ. Befund.
	Contr. 1	?	—	0,03 „ „	† 3. Tag, typ. Befund.
	Contr. 2	?	—	0,05 „ „	† 48. Stunde, typ. Befund.

Mischungsversuch: Serum + 24stündl. Diphtheriecultur zu gleichem Theil 0,1 Proc. der Mischung, 3 Meerschweinchen injiciert. Dieselben erliegen in 65—70 Stunden.

Versuchs-Nr.	Meerschweinchen	Gewicht	Menge des injicierten Serums	Alter und Menge der injicierten Bouilloncultur	Erfolg
			in Procenten des Körpergewichtes		
VIII.	A.	300	0,1 subcutan	—	† 7. Tag infolge v. Sepsis?
	B.	327	0,1	0,05 einer 24 stündl. B.-C.	† 36. Stunde, typ. Befund.
	C.	276	0.5	0,05 ders. B.-C.	† 15. Tag, kleines Infiltrat, Abmagerung auf 190 *gr.* Section: käsiger Knoten an der Impfstelle, keine inneren Veränderungen.
	D.	295	1.0	0,05 „ „	† 8. Tag, anfangs kleines, dann beträchtliches Infiltrat, Schwartenbildung mit reichlichen Fibrinmassen, in den inneren Organen keine Veränderungen.
	E.	220	2,0 blutig gefärbt	0,05 „ „	† 3½. Tag, Ödem d. Impfstelle, etwas Erguss in die Pleura, Peritonitis?
	F.	287	3,0 blutig gefärbt	0,05 „ „	† 3½. Tag, Schwellung u. enorme Schwartenbildung, reichliche Fibrinexsudation, Nebennieren etwas geröthet, k. Pleuraexsudat.
	G.	212	5,0 vom 3. Tag	0,05 „ „	† 12. Tag, kleines allmählich wachsendes Infiltrat, das sich schließlich blauschwarz verfärbt, Nebennieren noch deutlich geröthet, im Pleurasack etwas Flüssigkeit.
	Contr. 1	247	—	0,05 „ „	† 36. Stunde, typ. Befund.
	Contr. 2	245	—	0,05 „ „	† 54. Stunde, „ „

Mischungsversuch: Blutserum vom 3. Tag wird im Verhältnisse 5 : 1, 10 : 1, 10 : 1 mit der Diphtherie-Bouilloncultur gemischt und 3 Meerschweinchen in der Menge injiciert, dass jedes derselben 0,05 Proc. der Cultur in der Mischung erhält. Selbe erliegen in 60, 30, 40 St. mit dem für acute Diphtherie typ. Befund.

Ordnet man die Versuche nach der Zeitdauer, die seit dem Beginn der Erkrankung verstrichen, so erhält man:

Fall V.	Kobenz:	11.	Krankheitstag,
„ IV.	Hosch:	15.	„
„ I.	C. A.	20.	„
„ II.	P.		
„ III.	Popesch:		
„ VI.	Sassenberg:	40.	„
„ VII.	„	48.	„
„ VIII.	Müller:	200.	„

Ich halte die Zahl und Ausdehnung dieser Versuche für nicht genügend, um daraus ein Bild von der Entstehung der Menge und dem Schwinden des fraglichen Schutzkörpers zu gewinnen. Ich gedenke in dieser Richtung meine Untersuchungen noch weiter fortzusetzen. So viel kann jedoch als feststehend angenommen werden, dass derselbe, wenngleich in geringer und abnehmender Menge, im Blute der Diphtheriereconvalescenten vom 15. bis zum 200. Tage nachgewiesen werden kann. Dem Blutserum der von Diphtherie genesenen Menschen kommt demnach, freilich in sehr viel geringerem Grade, die gleiche gegen die Impfung mit Diphtherieculturen schützende Wirkung zu wie dem Blutserum der künstlich immunisierten Thiere, und es kann demnach die Identität der menschlichen und der experimentellen Diphtherie auch von dieser Seite her als festgestellt betrachtet werden.

Den glänzendsten Abschluss würde diese Reihe von Schlussfolgerungen finden, wenn es wirklich gelingen sollte, durch die frühzeitige Injection des im Blute der gegen Diphtherie immunisierten Thiere enthaltenen Schutzkörpers den Menschen vor der Erkrankung oder, wenn er schon erkrankt, vor dem Fortschreiten der diphtherischen Erkrankung zu schützen. Die glänzenden Heilresultate, von welchen Behring, Kossel, Ehrlich berichten, lassen den Gedanken nicht zu kühn erscheinen, dass es auf diesem Wege gelingen dürfte, der mörderischen Seuche mit Erfolg entgegenzutreten. Wir wären damit nach langen und traurigen Irrwegen einmal bei der glücklichen Auffindung eines specifischen Heilmittels angelangt, dem wohl andere folgen werden. Die Bacteriologie hätte damit den schlagendsten Beweis geliefert, dass ihre scheinbar nur auf theoretische Erkenntnis abzielenden Bestrebungen auch für die praktischen Bedürfnisse der Medicin köstliche Früchte tragen.

Der 5. Punkt der Einwände Löfflers bezieht sich darauf, dass er unter den bei 20 Kindern und 10 Erwachsenen angestellten Controluntersuchungen in einem Falle die typischen virulenten Diphtheriestäbchen aus der Rachenhöhle eines gesunden Kindes isolierte. Es war dies im

Widerspruch mit der strengen, von Koch aufgestellten Forderung, wonach der specifische Krankheitserreger nur an dem Orte der Erkrankung sich finden sollte, und musste nach dem damaligen Stande der Kenntnisse als ein schwerwiegender Einwand gegen die Specificität der Stäbchen betrachtet werden. Seitdem ist dieser Befund Löfflers zwar von anderen Autoren bestätigt worden, allein die Anschauungen über das Vorkommen und die Verbreitung der infectiösen Keime haben sich seitdem so geändert, dass man heute in dieser Thatsache kein Hindernis für die Anerkennung der ätiologischen Bedeutung der Löfflerbacillen mehr erblicken kann. Es ist bekannt, dass Streptococcen, Staphylococcen und die Pneumonie erregenden Kapselcoccen zu den normalen Bewohnern der menschlichen Rachenhöhle zählen. Wir haben im vorigen Capitel gesehen, dass bei der Hälfte der Diphtheriereconvalescenten sich virulente Bacillen durch längere oder kürzere Zeit auf der unveränderten Schleimhaut finden, ja dass in einzelnen Fällen es trotz der lange dauernden Anwesenheit der Bacillen nur zu leichten katarrhalischen Entzündungen überhaupt, niemals zur Bildung von Membranen kommt. Man begegnet schließlich, wenn auch in den allerseltensten Fällen, virulente Löffler'sche Bacillen auch auf den Schleimhäuten von Personen, bei welchen ein Zusammenhang mit vorhergegangener oder kommender Diphtherie nicht erkennbar, und bei denen auch irgend welche, auf die Anwesenheit der Bacillen zu beziehende Krankheitserscheinungen fehlen.

Das Neue und Überraschende dieser Thatsachen liegt in all den angeführten Beispielen darin, dass hier trotz der nachweisbaren Anwesenheit der Krankheitserreger die Reaction und die krankhafte Veränderung der Schleimhaut, wie man sie in typischen Fällen vorzufinden pflegt, ausgeblieben ist. Der Grund dieses Ausbleibens ist nicht die mangelnde oder die zu geringe Virulenz der Bacillen, die in all diesen Fällen normal ist oder doch sein kann. Der Schlüssel für diese Erscheinung liegt vielmehr in dem abweichenden, verschiedenen Verhalten der Gewebe gegenüber der diphtherischen Infection. Derselbe pathogene Organismus kann bei dem einen eine tödlich verlaufende, bei dem anderen eine schwere, aber in Heilung ausgehende Erkrankung, bei einem dritten nur leichte oder kaum merkliche Krankheitssymptome hervorrufen — je nach dem Grade der Empfänglichkeit, der Disposition, welche jeder einzelne für das betreffende Virus besitzt. Ja, wir sehen ein und dasselbe Individuum in kurzer Frist aus dem einen in den anderen Zustand übergehen, wie dies bei dem Diphtheriereconvalescenten der Fall ist, der den früher für ihn so gefährlichen Bacillus nunmehr als harmlosen Parasiten in seinem Munde beherbergt. Die Art, der Grad der Disposition ist entscheidend für die Ausbreitung, für den Verlauf, für den Ausgang der

Erkrankung, und so werden wir durch diese zunächst schwer zu deutenden bacteriologischen Befunde dazu geführt, in der Disposition den zweiten, für das Zustandekommen der Erkrankung nothwendigen Factor zu erkennen, durch dessen Berücksichtigung und Studium erst die Gesetze, die den Einzelfall wie die epidemische Ausbreitung beherrschen, klargelegt werden können.

Die Ursachen, das Kommen und Schwinden dieses Zustandes, seine Beziehungen zur örtlichen und allgemeinen Infection sollen, soweit sie jetzt schon unserer Erkenntnis zugänglich, in dem zweiten Theile dieser Arbeit auseinandergesetzt werden. Ich möchte mich an dieser Stelle nur gegen die Annahme verwehren, als ob durch die Anerkennung eines zweiten, zur Entstehung der Krankheit nothwendigen und nach vielen Richtungen hin bestimmenden Factors die ätiologische Bedeutung des Bacillus beeinträchtigt oder an zweite Stelle gerückt würde, wie dies beispielsweise in den interessanten ätiologischen Studien von Krieger [215] geschehen ist. Ich verwahre mich ausdrücklich dagegen und betrachte nach wie vor den Bacillus als das einzige und einheitliche ätiologische Moment der hier besprochenen epidemischen, Bretonneau'schen Diphtherie. Nur durch sein Hinzutreten kann sich aus der Disposition die specifische Infectionskrankheit entwickeln oder um den Ausdruck Hüppe's zu gebrauchen, ausgelöst werden.

Dieser Satz wird dadurch, dass der Bacillus allein bei fehlender Disposition eine spontane Erkrankung nicht herbeizuführen vermag, nicht umgestoßen. So wenig das Weizenkorn aufhört, die Ursache der entwickelten Pflanze zu sein, wenn es einmal auf Stein statt auf fruchtbare Gartenerde gefallen ist, so wenig kann das Ausbleiben der Infection und der Erkrankung bei einem nicht Disponierten trotz der Berührung mit dem Bacillus als Grund gegen die ätiologische Bedeutung des letzteren angeführt werden. Mag die Entwicklung des Samens je nach der Beschaffenheit des Bodens eine kümmerliche oder eine üppige sein, mag das Aussehen der Pflanze noch so sehr verändert werden, immer wird die Ähre wenn sie zur Fruchtentwicklung gelangt, nichts anderes als Weizenkörner hervorbringen. Wir sehen bei der Diphtherie eine unendliche Mannigfaltigkeit der klinischen Erscheinungsweisen, je nach den individuellen und den von außen hinzutretenden Verhältnissen wechselnd. Als das allen gemeinsame, im wahren Sinne des Wortes pathognomonische Merkmal haben wir den Bacillus erkannt; er allein ist der Träger der Specificität der Erkrankung, die wiederum gebunden ist an die Constanz seiner Art und seiner pathogenen Wirkung.

Hüppe hat jüngst in einem geistvollen Vortrage [216] gegen die heute übliche Sprachweise, die Bacterien als Ursachen der Infectionskrankheiten und die darauf bezüg-

lichen Forschungen als ätiologische zu bezeichnen, Einsprache erhoben. Das Wort Ursache, schreibt er, wird in einem Doppelsinn gebraucht, dem gewöhnlichen volksthümlichen Sinne, wonach dasselbe nichts anderes als die unerlässliche Bedingung eines Erfolges darstellt, und der anderen naturwissenschaftlichen Auffassung, nach welchem es die „Ur-Sache" in anderer Erscheinung, somit gleich und gleichwertig mit der Wirkung ist. Man hat seit den glänzenden Entdeckungen auf dem Gebiete der Parasitologie sich daran gewöhnt, in dem ersteren Sinne von den Bakterien als Ursache der Infectionskrankheit zu sprechen, um damit auszudrücken, dass der Eintritt und die Art der Erkrankung an die Invasion des specifischen Mikroorganismus gebunden sind. Man hat dabei unleugbar die Bedeutung des Bodens, auf dem die Keime sich entwickeln, die sogenannte Disposition unterschätzt, wenn auch niemals in Abrede gestellt, bis dieselben durch die modernen Studien über natürliche und erworbene Immunität wieder in den Vordergrund gestellt und unserem Verständnis näher gerückt wurde. Die Ursache, „das Wesen" der Krankheit, das gesuchte ensmorbi ist weder in den Bacterien noch in der Krankheitsanlage der Körperbestandtheile des Wirtes gegeben. Die Infectionskrankheit stellt sich vielmehr nur als ein Sonderfall der Symbiose, ein aus zwei Wesen, der Infections- und der Wirtszelle zusammengesetzte Entität dar. In derselben fungieren die Bacterien nur als das auslösende Moment der in dem Organismus vorhandenen potentiellen Energie resp. Krankheitsdisposition.

Ich behalte mir vor, auf diese Ausführungen, soweit sie das Verhältnis der Disposition resp. des Bacillus zum Zustandekommen der Erkrankung betreffen, später zurückzukommen. An dieser Stelle möchte ich nur die Gründe anführen, welche mich veranlassen, dessenungeachtet in der vorliegenden Arbeit von dem Löffler'schen Bacillus auch fernerhin als dem ätiologischen Princip der Diphtherie zu sprechen. Die Bezeichnung des unmittelbar veranlassenden Momentes als „Ursache" ist im gemeinen Sprachgebrauch und Gedankengang festgewurzelt, gleichviel wie groß der Antheil derselben an der dadurch ausgelösten Wirkung ist. Man müsste seiner Sprechweise Gewalt anthun, wollte man beispielsweise nicht die durch den Besuch eines Scharlachreconvalescenten herbeigeführte Infection, sondern die schon früher bestehende hochgradige Disposition des Individuums als Ursache des neuen Krankheitsfalles bezeichnen. Auch geht in diesem Falle die Bedeutung des organisierten Virus hinaus über diejenige des einfach auslösenden Momentes, wie dies in dem von Hüppe angeführten Beispiel von der Lawine, die durch den Ruf des Wanderers, den Flügelschlag eines Vogels veranlasst wird, gegeben ist. Der Bacillus löst nicht nur die Krankheit aus; er tritt, indem er auf dem günstigen Boden sich vermehrt und seine giftigen Stoffwechselproducte erzeugt, in die Erkrankung selbst mit ein und bestimmt die Natur und die Localisation derselben. Wenn auch in dem Einzelfalle der Verlauf und die klinische Erscheinungsweise in erster Linie von der größeren oder geringeren Empfänglichkeit des Individuums bestimmt wird, so tritt doch auch da, wo der Fall atypisch verläuft ist, die Specifität wieder klar und unverändert zutage, in der nur gegen die gleiche Infection schützenden Immunität und in den durch weitere Verbreitung des Infectionsstoffes entstehenden Erkrankungen. So bleibt bei unserer dualistischen Auffassung der Bacillus, wenn auch nicht das Wesen so doch der eigentlich bestimmende specifische Factor, in Wahrheit die Ursache der Erkrankung.

Verzeichnis

der im Texte angeführten Arbeiten.

1. Aretaeus: Die auf uns gekommenen Schriften des Kappadocies Aretaeus. Aus dem Griechischen übersetzt von Dr. A. Mann. Halle 1858. I.
2. Bretonneau: Des inflammations spéciales du tissu muqueux et en particulier de la Diphtérite ou inflammation pelliculaire connue sous le nom de Croup, d'Angine maligne, d'Angine gangréneuse etc. Paris 1826.
3. Bretonneau: Arch. général. 1855.
4. Behring: Die Geschichte der Diphtherie. Mit besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre. Leipzig 1893.
5. Monti: Ueber Croup und Diphtheritis im Kindesalter. II. Auflage. Wien 1884.
6. Gerhardt: Ueber Diphtherie, ihre parasitaere Natur, Verhältnis des localen Processes zur allgemeinen Infection, Contagiosität, Therapie (Chirurgie) und Prophylaxe. Verhandlungen des II. Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1883.
7. Trousseau: Medicinische Klinik des Hôtel-Dieu in Paris. Nach der II. Auflage deutsch bearbeitet von Dr. L. Culmann. Würzburg 1866.
8. Peter: Angine diphthérique. Dictionnaire encyclopédique des maladies médicales Tome V. Paris 1866 und Recherches sur la Diphthérie. Thèse. Paris 1859.
9. Löffler: Vorlesungen über die geschichtliche Entwicklung der Lehre von den Bacterien. Band I. 1887.
10. Laycock: Med. times and gaz. 29. Mai 1858. citiert nach Löffler: Mittheilungen aus dem kais. Gesundheitsamt. Band II 1884.
11. Hillier: Med. times and gaz. Jan. 1859 nach Löffler l. c.
12. Laboulbène: Recherches cliniques et anatomiques sur les affections pseudo-membraneuses. 1861.
13. Buhl. Einiges über Diphtherie. Zeitschrift für Biologie. Band III. 1867.
14. Hallier: Die pflanzlichen Organismen des menschlichen Körpers. Leipzig 1868.
15. Leeuwenhoek: Contemplationes. Opera omnia sive Arcana naturae detecta ope exactissimorum microscopiorum. Tome I. 1719.
16. Hueter und Tommasi Crudeli: Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften. 1868.
17. Trendelenburg: Archiv für klinische Chirurgie. Band X. 1869.
18. Oertel: Ärztliches Intelligenzblatt (jetzt Münchner medic. Wochenschrift). 1868 Nr. 31.
19. Oertel: Experimentelle Untersuchungen über Diphtherie. Separatabdruck aus dem deutschen Archiv für klinische Medicin. Band VIII. 1871.

20. Oertel: Zur Ätiologie der Infectionskrankheiten. Vorträge, gehalten in den Sitzungen des ärztlichen Vereines zu München im Jahre 1880. 1881.

21. Oertel: Die Pathogenese der epidemischen Diphtherie nach ihrer histol.gischen Begründung. Leipzig 1887.

22. Labadie-Lagrave: Gaz. med. della prov. Venet. 1864. citiert nach Löffler l. c.

23. Duchamp: Des parasites de la Diphthérie. Thèse. Paris 1858.

24. Rosenbach: Ueber Myocarditis diphtheritica. Virchow's Archiv. Band 70. 1877.

25. Francotte: Die Diphtherie, ihre Ursachen, ihre Natur und Behandlung. Nach. der zweiten Auflage. Deutsch von Spengler 1886. S. 123.

26. Wood und Formad: National board of health bulletin. Supplement Nr. 17 21. Jän. 1882, citiert nach Löffler l. c.

27. Hueter: Allgemeine Chirurgie 1873. S. 205.

28. Markuse: Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1875. Band V. S. 613—624.

29. Senator: Virchow's Archiv. Band 56. 1872.

30. Senator: Ueber Synanche contagiosa (Diphtherie). Sammlung klinischer Vorträge von R. Volkmann. Nr. 78. 1874.

31. Heubner: Die experimentelle Diphtherie. Gekrönte Preisschrift. Leipzig. 1883.

32. Recklinghausen: Centralblatt für medic. Wissenschaften. 1871. S. 713.

33. Nassiloff: Virchow's Archiv. Band 50.

34. Eberth: Ueber bacteritische Mykosen. Leipzig 1878.

35. Billroth: Wiener medic. Wochenschrift. 1870. Nr. 8.

36. Classen: Virchow's Archiv. Band 52.

37. Gaucher: Lancet 1881.

38. Letzerich: Virchow's Archiv. Band 58. 61. 68.

39. Letzerich: Archiv für experimentelle Pathologie. Band 12. 1880.

40. Letzerich: Über Diphtherie und Nephritis diphtheritica. Inauguraldissertation Bonn. 1872.

41. Klebs: Beiträge zur Kenntnis der Mikrococcen. Archiv für experimentelle Pathologie. Band I. 1873.

42. Klebs: Beiträge zur Kenntnis der pathogenen Schizomyceten. Arch. f. experim. Pathologie. Band IV. 1875.

43. Graham Brown: Zur Therapie der Diphtheritis. (Aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Prag.) Arch. f. experiment. Pathologie. Band VIII. 1877.

44. Babbe: Über das Vorkommen von Pilzen bei der Diphtherie. Inauguraldissertation Kiel. 1874.

45. Wagner E.: Die Diphtheritis und der Croup des Rachens und der Luftorgane in anatomischer Beziehung. Archiv f. Heilkunde.

46. Fürbringer: Virchow's Archiv. Band 91. 1883.

47. Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. II. Congress. gehalten zu Wiesbaden April 1883.

48. Löffler: Untersuchung über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie beim Menschen, bei der Taube und beim Kalbe. Mittheilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte. Band II. 1884.

49. Babes: Les spores des bacilles de la diphthérie humaine. Progrés méd. Tom III 1886 und Cornil et Babes: Les Bactéries. Paris.

50. Sörensen: Om Krup og Tracheotomi. Baumgarten Jahresbericht. 1886. S. 273.

51. Löffler: Centralblatt für Bacteriologie. Band II. 1887. S. 105.

52. v. Hofmann-Wellenhof: Untersuchungen über den Klebs-Löffler'schen Bacillus der Diphtherie und seine pathogene Bedeutung. Nach einem in der 60. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte zu Wiesbaden am 20. September 1887 gehaltenen Vortrag. Wiener medic. Wochenschrift. 1888 Nr. 3 und 4.

53. Roux1 et Yersin: Contribution à t'étude de la Diphthérie. Annales de l'institut Pasteur. Décembre 1888. Juin 1889. Mai 1890.

54. D'Espine: Revue médicale de la Suisse Romande 1886 p. 584. — Ibidem 1888 p. 49.

55. D'Espine et de Marignac: Recherches experimentales sur le bacille diphthérique. Revue médicale de la Suisse Romande. 1890.

56. Paltauf und Kolisko: Zum Wesen des Croups und der Diphtherie. Wiener klinische Wochenschrift. 1889. Nr. 8.

57. Zarniko: Beitrag zur Kenntnis des Diphtheriebacillus. Inauguraldissertation Kiel 1889 und Centralblatt für Bacteriologie. Band VI. 1889. Nr. 6—8.

58. Ortmann: Sitzungsbericht des Vereines für wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg. Berliner klinische Wochenschrift. 1889. Nr. 10.

59. Spronck, Wintgens en van den Brink: Nederl. Tijdschrift v. Geneeskunde. 1889. Baumgartens Jahresbericht. 1889. S. 214.

60. Escherich: Zur Aetiologie der Diphtherie. Centralblatt für Bacteriologie. Band VII. 1890. Nr. 1; ausführlicher: Bacteriologische Untersuchungen über Diphtherie. (Aus der königl. Universitäts-Kinderklinik zu München). Pädiatrische Arbeiten. Festschrift Herrn Ed. Henoch zum 70. Geburtstage gewidmet. Herausgegeben unter Redaction von A. Baginsky. Berlin. 1890

61. Löffler: Der gegenwärtige Stand der Frage nach der Entstehung der Diphtherie. Deutsche medic. Wochenschrift. 1890. Nr. 5 und 6.

62. Spronck: Zur Kenntnis der pathogenen Bedeutung des Klebs-Löffler'schen Diphtheriebacillus. Centralblatt für allg. Pathologie und patholog. Anatomie. Band I. 1890.

63. Beck: Bacteriologische Untersuchungen über die Ätiologie der menschlichen Diphtherie. Zeitschrift f. Hygiene. Band VIII. 1890.

64. Klein: Zur Ätiologie der Diphtherie. Centralblatt f. Bacteriologie. Band VII. 1890. Nr. 16 und 17.

65. Klein: Ein weiterer Beitrag Ibidem Nr. 25.

66. Tangl: Untersuchungen über die Diphtherie. Centralblatt für allg. Pathologie und pathol. Anatomie. Bd. I. 1890.

67. Tangl: Studien über die menschliche Diphtherie. Arbeiten auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie. Herausgegeben von Baumgarten. Bd. I. 1891.

68. Welch and Abbott: The Etiology of Diphtheria. Bulletin of the John Hopkins Hospital 1891. Vol. II.

69. Prudden: Studies on the etiology of Diphtheria. Medical Record. 1891. 18. April.

70. Lefévre: Contribution à l'étude de la diphthérie. Paris 1891.

71. Brieger und Fraenkel: Untersuchungen über Bacteriengifte. Berl. klin. Wochenschrift. 1890. Nr. 11.

72. Koplick: Forms of true diphtheria which simulate simple catarrhal angina. The so-called diphtheritic Angina sine membrana. The New York Medical Journal. August 27. 1892.

73. Feer: Echte Diphtherie ohne Membranbildung unter dem Bilde der einfachen katarrhalischen Angina Correspondenzblatt der Schweizer Ärzte. XXIII. 1893

74. Morel: Contribution a l'étude de la diphtherie. Paris 1891.

75. Martin: Examen clinique et bactériologique de deux cents enfants, entrés au pavillon de la diphthérie à l'hôpital des enfants malades. Annales de l'institut Pasteur. Mai 1892.

76. Park William Hallock: Diphtheria and allied pseudo-membranous inflammations. A clinical and bacteriological study. Medical Record. July and August 1892.

77. Baginsky A.: Zur Ätiologie der Diphtherie. Berliner klinische Wochenschrift. 1892. Nr. 9.

78. Concetti: Sulla etiologia del Crup primitivo. Archivio Italiano di Pediatria. Anno X. 1892.

79. Concetti: Sulla difterite primitiva cronica delle narici. Archivi Ital. di Laringologia. Anno XII. 1892.

80. Stamm: Ätiologie der Rhinitis pseudomembranacea. Archiv für Kinderheilkunde. Bd. XIV. 1892.

81. Fränkel E.: Zur Ätiologie des primären Larynxcroups. Aus dem allg. Krankenhause in Hamburg-Eppendorf. Deutsche med. Wochenschrift 1892. Nr. 24.

82. Brunner: Über Wunddiphtheritis. Berliner klinische Wochenschrift. 1893. Nr. 22.

83. Fränkel C.: Über das Vorkommen des Löffler'schen Bacillus. Berliner klinische Wochenschrift. 1893. Nr. 11.

84. Barbier: De quelques associations microbiennes dans la diphthérie. Archiv de Médecine experimentale et d'Anatomie pathologique. Tome II. 1891.

85. Prudden: On the Etiology of Diphtheria, an experimental study. The American Journal of the Medical Sciences. May 1889.

86. Prudden and Northrup: Studies on the etiology of the pneumonia complicating diphtheria in children. The American Journal of the Medical sciences. Juni 1889.

87. Schweighofer: Über Secundärinfection bei Diphtherie. Vortrag, gehalten im Verein der Ärzte in Steiermark, 13. Juni 1892. Österreichische ärztliche Vereinszeitung. 1892. Nr. 13.

88. Troje: Discussion zu dem Vortrage Baginsky's. Berliner klinische Wochenschrift 1892. Nr. 9.

89. Goldscheider: Bacterioskopische Untersuchungen bei Angina tonsillaris und Diphtherie. Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. XXI. 1893.

90. Babes V.: Über isoliert färbbare Antheile von Bacterien. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. V. 1889.

91. Klebs: Über Diphtherie. Correferat in den Verhandlungen des II. Congresses für innere Medicin in Wiesbaden 1883.

92. Klebs: Die allgemeine Pathologie. Erster Theil. Jena 1887.

93. Buchner: Über die vermeintlichen Sporen der Typhusbacillen. Centralblatt für Bacteriologie. Bd. IV. 1888.

94. Abbott: The results of the inoculations of Milch-cows with cultures of the bacillus Diphtheriae (From the Laboratory of Hygiene, University of Pennsylvania). 1893.

95. Neisser: Zeitschrift für Hygiene. Bd. IV. 1888.

96. Ernst: Zeitschrift für Hygiene. Bd. V.

97. Escherich: Diphtherie. Bibliothek der gesammten medicinischen Wissenschaften. Herausgegeben von Drasche. 1894.

98. Welch: The etiology of Diphtheria. The John Hopkins Hospital Bulletin Nr. 11. February-March 1891.

99. Middelsdorpf und Goldmann: Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über Croup und Diphtherie. Jena 1891.

100. Ernst: Über den Bacillus Xerosis und seine Sporenbildung. Zeitschrift für Hygiene. Bd. IV.

101. Guinochet: Contribution à l'étude de la toxine du bacille de la diphthérie. Archives de médicine experimentale. T. IV. 1892.

102. Gamaleïa: Les poisons bactériens. Paris 1892.

103. Escherich: Die Darmbacterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung. Stuttgart 1886.

104. Schloffer: Über die Verwendung des Harnagar zur Züchtung des Diphtheriebacillus. Centralblatt für Bacteriologie. Bd. XIV. 1893. Nr. 20.

105. Babes V.: Untersuchungen über den Diphtheriebacillus und die experimentelle Diphtherie. Virchow's Archiv. Bd. 119. 1890.

106. Abbott and Ghriskey: A contribution to the pathology of experimental Diphtheria. John Hopkins Hospital Bulletin Nr. 30. April 1893.

107. Aronson: Experimentelle Untersuchungen über Diphtherie und die immunisierende Substanz des Blutserums. Berliner klin. Wochenschrift. 1893. Nr. 25 u. 26.

108. Klein: The etiology of Diphtheria. Ninetcenth annual report of the Local Government Board. Supplemental Report of the Medical Officin 1889-90.

109. Welch and Flexner: The histological lesions in experimental diphtheria. The John Hopkins Hospital Bulletin 1891. Nr. 15.

110. Welch and Flexner: The histological lesions produced by the tox-albumin of Diphtheria. The John Hopkins Hospital. March 1892.

111. Wassermann und Proskauer: Über die von den Diphtheriebacillen erzeugten Toxalbumine. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1891. Nr. 17.

112. Sidney Martin: Goulstonian Lectures on the chemical pathology of Diphtheria compared with that of Anthrax, infective Endocarditis and Tetanus. The British Medical Journal. 1892. Vol. I.

113. Gamaleïa: Les poisons bactériens. Bibliothèque médicale publiée sous la direction de Charcot et Debove. Paris 1892.

114. Claudio Fermi: Weitere Untersuchungen über die tryptischen Enzyme der Mikroorganismen. Centralblatt für Bacteriologie. Bd. X. Nr. 13. 1891.

115. Ehrlich: Experimentelle Untersuchungen über Immunität. Deutsche medicin. Wochenschrift 1891. Nr. 32 und 44.

116. Hüppe: Über Giftbildung durch Bacterien und über giftige Bacterien. Berliner klinische Wochenschrift 1892. Nr. 17.

117. Bütschli: Über die Natur der Bacterienzelle. 1892.

118. Hesse: Entgegnung etc. unter gleichzeitiger Mittheilung eines neuen Versuches zur Frage des Herztodes bei Diphtherie. Jahrbuch für Kinderheilkunde. Bd. XXXVI. 1893.

119. Bouchard: Théorie de l'infection. Verhandlungen des X. internationalen med. Congresses in Berlin 1890. Bd. I.

120. Koch R.: Fortsetzung der Mittheilungen über ein Heilmittel der Tuberkulose. Deutsche medicin. Wochenschrift. 1891. Nr. 3.

121. Fränkel C.: Immunisierungsversuche bei Diphtherie. Berliner klin. Wochenschrift. 1890. Nr. 49.

122. Klemperer F. und G.: Versuche über Immunisierung und Heilung bei der Pneumococceninfection. Berliner klinische Wochenschrift. 1891. Nr. 34 und 35.

123. Brieger, Kitasato und Wassermann: Über Immunität und Giftfestigung. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XII. 1892.

124. Vaughan V.: The principles of immunity and cure in the infections diseases. The medical News. 1893.

125. Behring: Die Blutserumtherapie. Bd. I. Leipzig 1892.

126. Buchner: Über Hemmung der Milzbrandinfection und über das aseptische Fieber Berliner klinische Wochenschrift. 1890. Nr. 10.

127. Buchner: Über pyogene Stoffe in der Bacterienzelle. Berliner klinische Wochenschrift. 1890. Nr. 30.

128. Buchner: Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehungen zur Entzündung und Eiterung. Berliner klinische Wochenschrift. 1890. Nr. 47.

129. Buchner: Die neuen Gesichtspunkte in der Immunitätsfrage. Berlin 1892.

130. Böer: Über die Leistungsfähigkeit mehrerer chemischer Desinfectionsmittel bei einigen für den Menschen pathogenen Bacterien. Zeitschrift f. Hygiene. 1890.

131. Sakharroff: Simplification du diagnostic bactériologique de la Diphthérie. Annales de l'institut Pasteur. 25. Juin 1892.

132. Flügge: Die Mikroorganismen. II. Auflage. Leipzig 1886.

133. Ferré: Contribution à l'étude de la diphthérie. Le progrès médical 1892. Jahrbuch für Kinderheilkunde. Bd. 36. 1893.

134. Behring, Boer und Kossel. Zur Behandlung diphtheriekranker Menschen mit Diphtherie-Heilserum. Deutsche medicin. Wochenschrift. 1893. Nr. 18.

135. Escherich: Zur Frage des Pseudo-Diphtheriebacillus und der diagnostischen Bedeutung des Löffler'schen Bacillus. Berliner klin. Wochenschrift. 1893. Nr. 21.

136. Abel: Beitrag zur Frage der Lebensdauer der Diphtheriebacillen. Centralblatt für Bacteriologie. Bd. XIV. 1893. Nr. 23.

137. Gruber und Wiener: Cholerastudien. I. Archiv für Hygiene. 1892.

138. Löffler: Welche Maassregeln erscheinen gegen die Verbreitung der Diphtherie geboten? Referat, erstattet in der hygienischen Abtheilung des X. internationalen medicinischen Congresses in Berlin. Berliner klinische Wochenschrift. 1890. Nr. 39 und 40.

139. Tobiesen: Über das Vorhandensein des Löffler'schen Bacillus im Schlunde bei Individuen, welche eine diphtherische Angina durchgemacht haben. Centralblatt für Bacteriologie. 1892. Band XII.

140. Flügge: Studien über die Abschwächung virulenter Bacterien und die erworbene Immunität. Zeitschrift für Hygiene 1888. Band IV.

141. R. Klemensiewicz und Th. Escherich: Über einen Schutzkörper im Blute der von Diphtherie geheilten Menschen. Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde. 1893. Band XIII.

142. Boer: Über die Behandlung diphtherieinficierter Meerschweinchen mit chemischen Präparaten. Zeitschrift für Hygiene und Behrings: Gesammelte Abhandlungen. 1893.

143. Kossel: Einige neuere Arbeiten über Diphtherie. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1893. Nr. 46.

144. Welch: The causation of Diphtheria. The medical News. 16. May 1891.

145. Howard: Acute ulcerative Endocarditis due to the Bacillus Diphtheriae. Remarke by W. H. Welch. The John Hopkins Hospital. Bulletin Nr. 30. April 1893.

146. Koplik: Acute lacunar Diphtheria of the Tonsills. New York Medical Journal. March 1894.

147. Abbott: Further studies upon the relation of the Pseudo-diphtheric Bacillus to the diphtheritic Bacillus. The John Hopkins Hospital. Bulletin Nr. 17. October—November 1891.

148. Feer: Ätiologische und klinische Beiträge zur Diphtherie. Basel 1894.

149. Ritter: Die Ätiologie und die Behandlung der Diphtherie. Verhandlungen der X. Versammlung der Gesellschaft für Kinderheilkunde. Wiesbaden 1894.

150. Philip: Zur Ätiologie und Statistik der Diphtherie. Arbeiten aus dem Kaiser und Kaiserin Friedrich-Krankenhause in Berlin. Stuttgart 1893.

151. Strübing: Zur Theorie der Diphtherie. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1891. Nr. 48.

152. Escherich: Über die örtliche Behandlung der Rachendiphtherie. Wiener klinische Wochenschrift. 1893.

153. Heubner: Zur Kenntnis der diphtherischen Membran. Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1890. Band XXX.

154. Heubner: Über Diphtherie. Vortrag. gehalten in der medicinischen Gesellschaft in Leipzig. Schmidts Jahrbücher. 1892. Band 236.

155. Tezenas du Montreuil, Durée de la periode contagieuse chez les diphthérique convalescents. Prov. med. 1893, citiert nach Baumg. J. B.

56. Lemoine: Contagion de la Diphthérie. Prov. med. 1893, citat nach Baumg. J. B.

157. Elschnig: Dipththerie der Bindehaut. Mittheilungen des Vereines der Ärzte in Steiermark. 1893.

158. Pütz: Über croupös-dipht. Erkrankung der Hausthiere. Österreichische Zeitschrift für Veterinärwissenschaft. Band I. 1887, cit. nach Baumg. J. B.

159. Cornil et Babes: Les bacteries. Paris. II. éd. 1890.

160. Méguin: Maladie des oiseaux: causes, nature traitement, cit. nach Cornil et Babes.

161. Ménard: De la non-identité de la diphthérie humaine et de la diphthérie des oiseaux. Revue d' hygiene. 1890 citiet nach Baumg. J. B.

162. Emmerich: Verhandlungen des internationalen medicinischen Congresses in Haag. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1884.

163. Seifert O.: Über Geflügeldiphtherie mit Demonstrationen. Verhandlungen der Würzburger physik. medicinischen Gesellschaft. 1889.

164. Concetti: Ricerche sperimentali sulla difterite. Roma 1894.

165. Damman: Deutsche Zeitschrift. Thiermedicin 1876, cit. nach Löffler.

166. Pfeiffer L.: Über Gregarinose, ansteckendes Epithelion- und Flagellaten-Diphtherie der Vögel. Zeitschrift für Hygiene. 1888. Band V.

167. Babes: Untersuchungen über die Diphtherie der Tauben. Zeitschrift für Hygiene. Band VIII.

168. Bang: Om local Necrose. Ref. Centralblatt für Bacteriologie. 1893. Band XIII.

169. Cozzolino: Trattato della difterite. Napoli 1887.

170. Delthill: Traité de la Diphthérie. Paris 1891.

171. Longuet: Les origines de la diphthérie. La Semaine médicale. 12. nov. 1892. Cit. nach Concetti.

172. Penzoldt: Deutsches Archiv für klinische Medicin. 1888.

173. Wolff: Verhandlungen der Berliner medicinischen Gesellschaft. Berliner klinische Wochenschrift. 1883. Nr. 37.

174. Teissier: Nature et voies de propagation de la diphthérie. Ref. Centralblatt für Bacteriologie. 1888. Band II.

175 Longuet: Les rapports de la diphthérie avec les fumier. Ref. ebenda.

176. Kuschbert und Neisser: Zur Ätiologie der Xerosis epithelialis etc. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1884. Nr. 21 und 22.

177. Leber: Die Xerosis der Conjunctiva und Cornea kleiner Kinder. Graefes Archiv für Ophtalmologie. 1883.

178. Schulz: Beitrag zur Lehre von der Xerosis conjunctivae. Graefes Archiv. Bd. XXX.

179. Schleich: Zur Xerosis conjunctivae. Mittheilungen aus den opthalm. Kliniken. Tübingen 1884.

180. Fraenkel und Franke: Über den Xerosebacillus und seine ätiologische Bedeutung. Archiv für Augenheilkunde. 1887. Band XXII.

181. Schreiber: Über die Bedeutung der sogenannten Xerosebacillen. Fortschritte der Medicin. 1888. Nr. 17.

182. Baumgarten: Lehrbuch der pathologischen Mykologie. Braunschweig 1890.

183. Weeks: Xerosis conjunctivae bei Säuglingen und Kindern. Archiv für Augenheilkunde. 1887. Band XVII.

184. Fick: Über Mikroorganismen im Conjunctivalsack. Wiesbaden 1887.

185. Franke: Untersuchungen über die Desinfection des Bindehautsackes. Graefes Archiv. 1893. Band 39.

186. Sachssalber: Mittheilungen aus der Universitäts-Augenklinik des Prof. Borysiekiewicz. Wiener klinische Wochenschrift. 1889. Nr. 36—37.

187. Babes: Septische Processe im Kindesalter.

188. Frosch: Die Verbreitung des Diphtheriebacillus im Körper des Menschen. Zeitschrift für Hygiene wissenschaftlicher Infectionskrankheiten. 1893. Band 13.

189. Oertel: Über das diphtherische Gift und seine Wirkungsweise. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1890. Nr. 45

190. Schlichter: Beitrag zur Ätiologie der Säuglingsdiphtheritis. Archiv für Kinderheilkunde. 1892. Band XIV.

191. Cadet de Gassicourt: De la diphthérie à forme prolongée. Revue mensuelle des maladies de l' enfance. Tom I. 1883.

192. Abel: Zur Kenntnis des Diphtheriebacillus. Deutsche medicinische Wochenschrift 1884. Nr. 35.

193. Escherich: Zur Pathogenese der Diphtherie. Vortrag, gehalten in der pädiatr. Section des XI. internationalen medicinischen Congresses in Rom. Wiener klinische Wochenschrift. 1894. Nr. 22.

194. Uhthoff: Ein weiterer Beitrag zur Conjunctivitis diphtheritica. Berliner klinische Wochenschrift. 1894. Nr 35.

195. Klebs: Artikel „Diphtherie" in Eulenburgs Real-Encyklopädie der gesammten Heilkunde. I. Auflage. 1880.

196. Neisser E.: Casuistische Mittheilungen. Ein Fall von Hautdiphtherie. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1892. Nr. 21.

197. Brunner: Über Wunddiphtheritis. Berliner klinische Wochenschrift. 1893. Nr. 22.

198. Brunner: Eine weitere Beobachtung von Wunddiphtherie. Berliner klinische Wochenschrift 1894. Nr. 13.

199. Foltanek: Über Blutungen nach Tracheotomie bei Diphtheritis. Jahrbuch für Kinderheilkunde. Band XXXIII. 1892.

200. Escherich: Über die Verbreitung des Scharlachs durch Milch. Münchner medicinische Wochenschrift. 1889. Nr. 31.

201. Ritter: Croup und Diphtherie. Berliner Klinik. 1894.

202. Heubner: Beiträge zur Kenntnis der Diphtherie. I. Eine Morbilitätsstatistik. Jahrbuch für Kinderheilkunde. Band XXVI. 1887.

203. Johannesen: Difteriens Forekomst i Norge. 1888. Referat im Jahrbuche für Kinderheilkunde.

204. Flügge: Die Verbreitungsweise der Diphtherie. Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten. Bd. XVII. 1894.

205. Wright und Emerson: Über das Vorkommen des Bacillus diphtheriae ausserhalb des Körpers. Centralblatt für Bacteriologie 1894. Bd. XVI.

206. Koch R.: Die Bekämpfung der Infectionskrankheiten, insbesondere der Kriegsseuchen. Rede, gehalten zur Feier des Stiftungstages der militärärztlichen Bildungsanstalten, am 2. August 1888.

207. Gottstein: Die Contagiosität der Diphtherie. Berliner klinische Wochenschrift. 1893. Nr. 25.

208. Deyl: Über die Ätiologie des Chalazion. Prag 1893.

209. Arnheim: Anatomische Untersuchungen über diphtherische Lähmungen. Archiv für Kinderheilkunde. Bd. XIII. 1891.

210. Hesse: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Diphtherieherzens. Jahrbuch für Kinderheilkunde. Bd. 37. 1893.

211. Behring: Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten. Leipzig 1893.

212. Oertel: Die epidemische Diphtherie. Von Ziemssens Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie.

213. Steiner: Compendium der Kinderkrankheiten. II. Aufl. 1873.

214. Jacobi: Diphtherie. Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankheiten. Band II. Tübingen 1877.

215. Krieger: Ätiologische Studien. Über die Disposition zu Katarrh. Croup und Diphtheritis der Luftwege. 1877.

216. Hüppe: Über die Ursachen der Gährungen und Infectionskrankheiten und deren Beziehungen zum Causalproblem und zur Energetik. Berliner klinische Wochenschrift. 1893.

217. Baginsky: Lehrbuch der Kinderkrankheiten. IV. Auflage. 1892.

218. Booker: To the aetiology of primary pseudomembranous inflammation of the larynx and trachea etc. Archives of pediatrics. X. 1893.

219. Jacobi: The production of Diseases by Sewer Air. New York Medical Journa. July and August 1894.

220. Aronson: Weitere Untersuchungen über Diphtherie und das Diphtherie-Antitoxin. 1. Über die Art und Weise der Antitoxinwirkung. Berliner klinische Wochenschrift. 1894, Nr. 15.

Alphabetisches Verzeichnis

der im Texte citierten Autoren.

(Die Zahlen entsprechen den fortlaufenden Nummern des Literaturverzeichnisses.)

Abbott 94, (and Ghriskey) 106, 147.
Abel 136, 192.
Aretaeus 1.
Arnheim 209.
Aronson 107, 220.

Babbe 44.
Babes 49, 90, 105, 167, (et Cornil) 159.
Baginsky A. 77, 217.
Bang 168.
Barbier 84.
Baumgarten 182.
Beck 63.
Behring 4, 125, (Boer und Kossel) 134, 211.
Billroth 35.
Boer 130, 142
Booker 218.
Bouchard 119.
Bretonneau 2, 3.
Brieger (und C. Fränkel) 71, (Kitasato und Wassermann) 123.
Brunner 82, 197, 198.
Buchner 93, 126, 127, 128, 129.
Buhl 13.
Bütschli 117.

Classen 36.
Concetti 78, 164.
Cornil (et Babes) 159.
Cozzolino 169.

Damman 165.
Delthill 170.
Deyl 208.
Duchamp 23.

Eberth 34.
Ehrlich 115.
Elschnig 157.
Emmerich 162.
Ernst 96, 100.
d'Espine 54, 55.
Escherich 60, 97, 103, 135, 152, 193, 200.

Feer 73, 148.
Féré 133.
Fermi 114.
Fick 184.
Flügge 132, 140, 204.
Foltanek 199.
Fränkel E. 81, C. 83, 121, (und Franke) 180.
Francotte 25.
Fürbringer 46, 47.
Franke 185.

Gamaleia 102.
Gaucher 37.
Gerhardt 6.
Goldscheider 89.
Gottstein 207.
Graham Brown 43.
Gruber (und Wiener) 137.

Hallier 14.
Hesse 118, 210.
Heubner 31, 153, 154, 202.
Hillier 11.
Hofmann-Wellenhof 52.
oward 145.
Hüter (und Tommasi) 16, 27.
Hüppe 116.

Jacobi 214, 219.
Johannessen 203.

Klebs 41, 42, 91, 92, 195.
Klein 64, 65, 108.
Klemensiewicz (und Escherich) 141.
Klemperer 122.
Koch 120, 206.
Koplik 72, 146.
Kossel 143.
Kuschbert 176.

Labadie-Lagrave 22.
Laboulbére 12.
Laycock 10.
Leber 177.
Leeuwenhock 15.
Lefèvre 70.
Lemoine 156.
Letzerich 38, 39, 40.
Löffler 9, 48, 51, 61, 138.
Longuet 171.

Markuse 28.
Martin (Sidney) 75, 112.
Méguin 160.
Ménard 161.
Middeldorpf (und Goldmann) 99.
Monti 5.
Morel 74.

Nassiloff 33.
Neisser 95, 196.

Oertel 18, 19, 20, 21, 189, 212.
Ortmann 58.

Paltauf (und Kolisko) 56.
Park 76.
Penzoldt 172.
Peter 8.
Pfeiffer 166.
Philip 150.
Prudden 69, 85, (and Northrup) 86.
Pütz 158.

Recklinghausen 32.
Ritter 149, 201.
Rosenbach 24.
Roux (et Yersin) 53.

Sachsalber 186.
Sakharoff 131.
Schleich 179.
Schlichter 190.
Schloffer 104.
Schreiber 181.
Schulz 178.
Schweighofer 87.
Senator 29, 30.
Sörensen 50.
Spronk 59, 62.
Stamm 80.
Steiner 213.
Strübing 151.

Tangl 66, 67.
Teissier 174.
Tezenas 155.
Tobiesen 139.
Trendelenburg 17.
Trousseau 7.
Troje 88.

Uhthoff 194.

Vaughan 124.

Wagner 45.
Wassermann (und Proskauer) 111.
Weeks 182.
Welch 98, (and Abbott) 68, (and Flexner) 109, 110.
Wolff 173.
Wood (and Formad) 26.
Wright (and Emerson) 203.

Zarniko 57.

ERKLÄRUNG DER TAFELN.

Tafel I. Die Präparate sind, wo nichts anderes bemerkt, mit alkalischer Methylenblaulösung nach Löffler gefärbt und mit Seiberts homogener Immersion $\frac{1}{12}$ Ocular I (Vergrößerung circa 750 mal linear), nur Abbildung 4 ist mit Zeiß Apochromat-Immersion $\frac{1{,}3}{2{,}0}$ gezeichnet.

Abbildung 1. Diphtheriebacillen von Blutserumagarplatte, 48 Stunden alt.

Abbildung 2. Diphtheriebacillen (gekörnt) aus Bouilloncultur, 4 Tage alt.

Abbildung 3. Diphtheriebacillen von 24stündiger Cultur auf erstarrtem Pferdeblutserum.

Abbildung 5. Diphtheriebacillen, 24stündige Cultur auf erstarrtem Rinderblutserum + Bouillon (Löffler'sche Mischung).

Abbildung 4. Eine Gruppe von Bacillen desselben Präparates, stärker vergrößert.

Abbildung 6. Diphtheriebacillen aus einer 6 Tage alten Rinderblutserumcultur nach Ernst gefärbt.

Abbildung 7. Degenerationsformen der Diphtheriebacillen aus einer 8 Tage alten Eicultur.

Abbildung 8. Hofmann-Löffler'scher Pseudo-Diphtheriebacillus von 6 Tage alter Rinderblutserumcultur.

Abbildung 9. Hofmann-Löffler'scher Pseudo-Diphtheriebacillus von 4 Wochen alter Gelatinecultur.

Tafel II. Die Photogramme sind mit Zeiß Apochromat-Immersion $\frac{1{,}3}{2{,}0}$ angefertigt. Vergrößerung 1 : 1000. Sie sind dazu bestimmt, die charakteristischen Unterschiede der Form und Lagerung der Diphtheriebacillen und der Hofmann-Löffler'schen Pseudo-Diphtheriebacillen in objectiver Weise zur Anschauung zu bringen.

Photogramm 1 gibt das in Tafel I, Abbildung 5 gezeichnete Präparat, Diphtheriebacillen, 24stündige Cultur auf Löfflerscher Mischung;

Photogramm 2, das in Tafel I, Abbildung 8 dargestellte Präparat, Hofmann-Löffler'sche Pseudo-Diphtheriebacillen von 6 Tage alter Blutserumcultur, wieder.

1

2

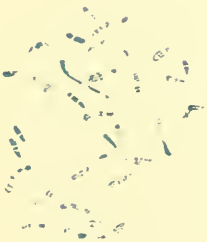
3

4

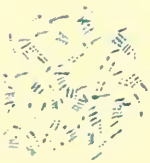
5.

6

7.



8.



9.

J. Wenz lith.

Lith. Anst. v. Th. Bannwarth, Wien.

Verlag v. Alfred Hölder, k.u.k. Hof- u. Universitäts Buchhändler in Wien.

Abb. 1.

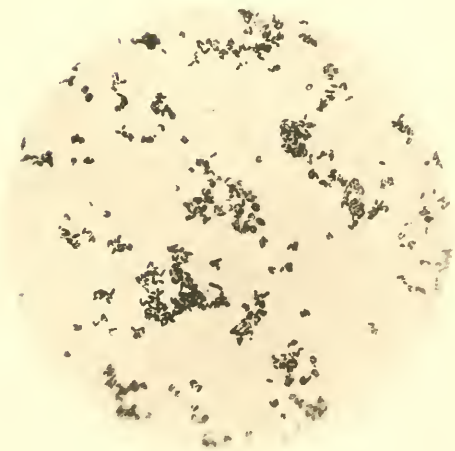


Abb. 2.

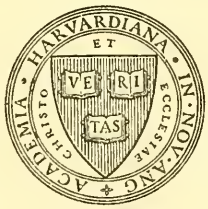
Luksch phot. Reprod. J. B. Obernetter, München.

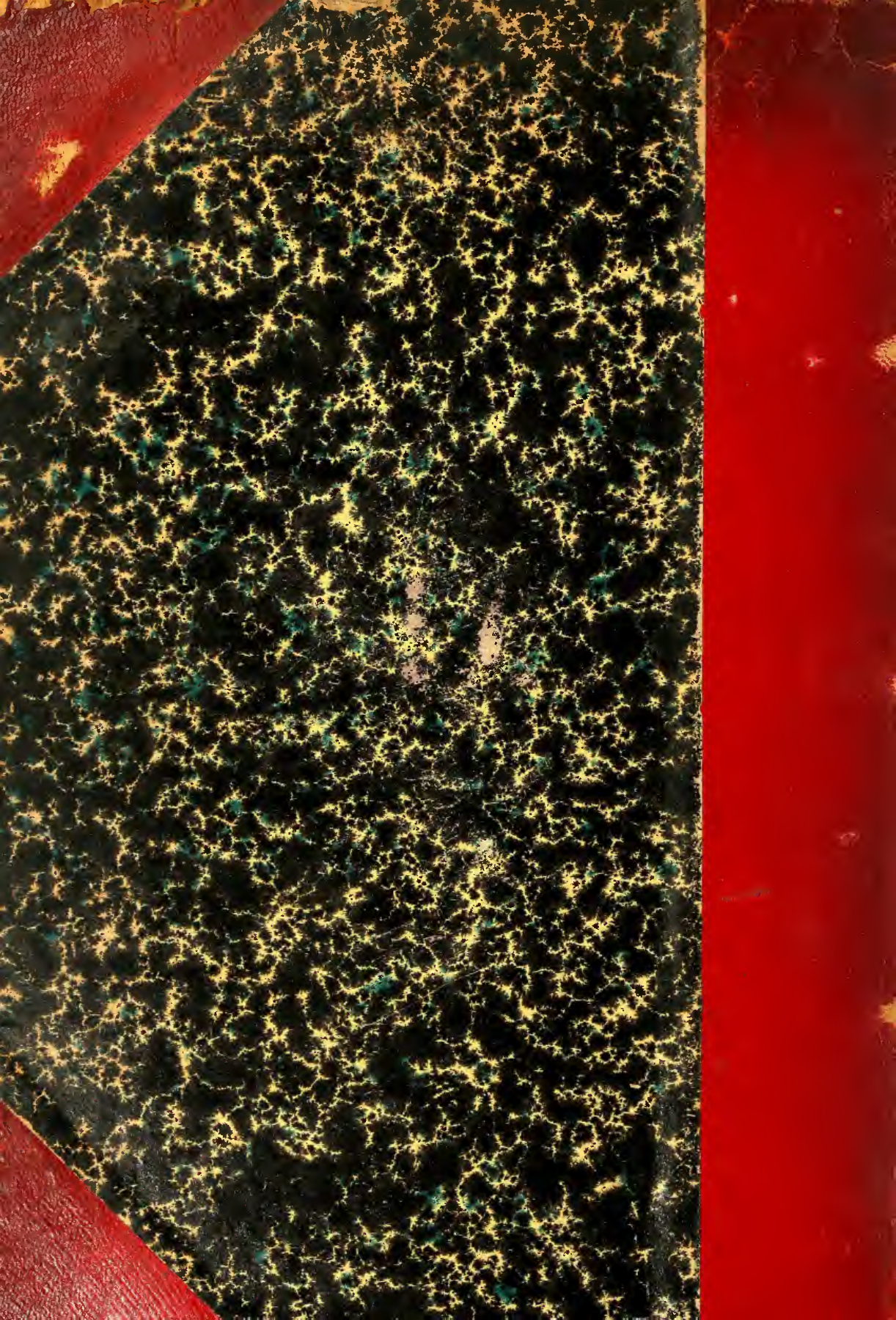
Verlag von Alfred Hölder, k. u. k. Hof- und Universitätsbuchhändler in Wien.

Harvard University

Library of

The Medical School



The Gift of

Mrs. Ernst.